



등록특허 10-2709096

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)(45) 공고일자 2024년09월23일
(11) 등록번호 10-2709096
(24) 등록일자 2024년09월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/401 (2006.01) A61K 31/198 (2024.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/4172 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/401 (2013.01)
A61K 31/198 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7012608
(22) 출원일자(국제) 2018년10월02일
심사청구일자 2021년10월05일
(85) 번역문제출일자 2020년04월29일
(65) 공개번호 10-2020-0060492
(43) 공개일자 2020년05월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/054015
(87) 국제공개번호 WO 2019/070750
국제공개일자 2019년04월11일
(30) 우선권주장
62/566,787 2017년10월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02017053328 A1
W02015003021 A2
- (73) 특허권자
유니버시티 오브 플로리다 리서치 파운데이션, 인크.
미국 32611-5500 플로리다 가이네스빌 그린터 홀 223
- (72) 발명자
비디아사가르 사다시반
미국 플로리다주 32607 게인스빌 사우스웨스트 9 0번 테라스 1220
구프타 레슈
미국 플로리다주 32608-2534 게인스빌 사우스웨스트 34번 스트리트 3800 아파트먼트 지59
가토 스티븐
미국 매사추세츠주 02062 노르우드 로얄 코트 29
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 10 항

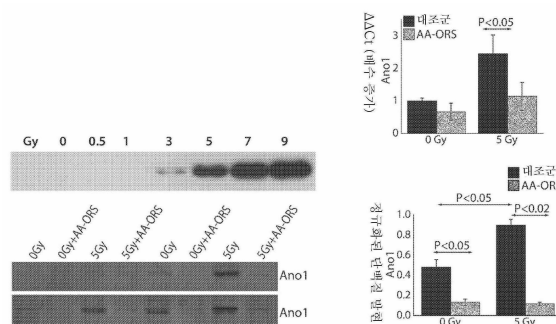
심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 종양 성장 억제 물질 및 방법

(57) 요약

본 발명은 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물을 투여함으로써 이러한 치료를 필요로 하는 대상체의 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 조성물에 세포를 노출시켜서 암 세포 성장을 억제하는 데에 사용될 수 있다. 본 발명은 수술, 화학요법 및/또는 방사선요법과 병용하여 사용될 수 있는 암 치료제를 추가로 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/405 (2013.01)

A61K 31/4172 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴 및 글리신의 유리 아미노산; 또는 치료적 유효량의 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린의 유리 아미노산으로 구성되는 유리 아미노산의 치료적 유효 조합; 및

선택적으로, 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질, 보강제 또는 부형제

를 포함하되, 상기 유리 아미노산의 치료적 유효 조합이 암 세포의 증식을 억제하는, 암 세포의 증식을 억제하기 위한 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하지 않거나; 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 100 mg/L 미만 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

암 세포는 아녹타민(ANO)을 발현하는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

아녹타민(ANO)은 아녹타민-1(ANO-1)인, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

암 세포는 뇌 종양 세포, 비인두 암종 세포, 유방암 세포, 폐암 세포, 비정상적인 백혈구, 비정상적인 림프구, 대장암 세포, 간암 세포, 위암(stomach cancer) 세포, 식도암 세포, 방광암 세포 또는 위암(gastric cancer) 세포인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

암 세포는 유방암 세포, 폐암 세포 또는 대장암 세포인, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

각각의 유리 아미노산은 0.1 내지 2 g/L의 농도로 있는, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,
하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,
2 내지 8.5의 pH를 가진 조성물.

청구항 12

제1항 및 제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 함유하고, 암을 가진 대상체에게 상기 조성물을 투여하기 위한 지침을 추가로 포함하는 키트.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2017년 10월 2일자 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 제62/566,787호를 우선권 주장하며, 이는 본원에 참고로 인용된다.

배경 기술

[0003] 암은 미국과 전 세계 남녀 모두에 대한 주요 사망 원인 중 하나이다. 암 사망의 주요 원인에는 폐암, 대장암, 췌장암, 유방암이 포함된다.

[0004] 암의 조기 검출은 생존 개선의 열쇠이다. 연구에 따르면, 이러한 질병에 대한 초기, 국소화 단계(localized stage) 및 수술적 제거가 5년 생존율을 증가시킨다. 그러나, 암이 다른 기관, 특히 멀리 떨어진 부위에 퍼진 후에는 생존율이 극적으로 감소한다. 불행하게도, 폐암(lung cancer)을 포함하는 일부 암은 이들이 진행된 단계(advanced stage)에 도달할 때까지 보통 증상이 없다.

[0005] 치료 및 예후는 암의 유형 및 병기(확산 정도)에 따라 달라진다. 가능한 치료 종류로는 수술, 화학요법 및/또는 방사선요법을 포함한다. 방사선 및/또는 화학요법은 위장관(GI)의 내벽에 심각한 손상을 줄 수 있다. 중간 내지 고 용량의 방사선 및/또는 화학요법으로 인해, 정상적인 증식, 성숙 및 분화 과정 중에 융모(villi)의 상단에서 떨어지는 세포들의 연속적 교체에 필수적인, 클론원성 잠재력을 갖는 세포의 파괴를 초래한다. 창자암(crypt)-융모 이동은 5 내지 7일 소요된다. 따라서, 위장 독성은 방사선 노출 및/또는 화학요법 후 첫 주에 그 자체가 나타나며 암 치료법에서 가장 유의한 투여량 제한 인자이다.

[0006] 포유류에서 10개 멤버(ANO1-10)로 구성된, 아노타민(Anoctamin)(ANO, TMEM16로도 알려짐) 단백질 계열은, Ca^{2+} -활성화된 Cl^{-} 활성을 가진 막관통 단백질 계열이다. ANO 단백질은 암을 포함하는 다양한 질환에서 역할을 한다. ANO1(TMEM16a로도 알려짐)이 위장 기질 종양에서 뿐만 아니라, 구강 암종 및 두경부 편평 세포 암종에서 상향조절된다는 것이 보고되었다. 아노타민 1(ANO1, TMEM16A)은 상피 세포 및 다른 세포 유형에서 중요한 생리학적 기능을 갖는 신규한 Ca^{2+} -활성화 염화물 채널(CaCC)이다. ANO1의 코딩 서열은, 암, 유방암 및 HNSCC와 같은 다수의 상이한 인간 암에서 빈번하게 증폭되는 염색체 유전자좌인, 11q13 영역 내에 위치한다. 또한 인간의 ANO5(TMEM16e로도 알려짐) 돌연변이는 하악골간단 이형성증(gnathodiaphyseal dysplasia)을 야기하는 것으로 보고되었다. 또한, ANO7(TMEM16g로도 알려짐)은 정상 및 암 전립선에서 선택적으로 발현되고 세포-세포 응집을 조절하는 것으로 보고되었다.

[0007] 전체 내용이 참조로서 본원에 인용되며 2014년 12월 5일자 출원된 미국 특허 출원 제14/406,087호에 기술된 바와 같이, 아노타민 단백질은 또한 암에 대한 일반적인 치료 체제인 방사선 요법에 의해 야기되는 방사선 독성과도 연관된다. 방사선 창자염 치료에 유용한 한 가지 조성물은 미국 특허 제8,993,522호에 기술된 아미노산-기반 경구 재수화 용액(amino acid-based oral rehydration solution, AA-ORS)이며, 그 전체 내용이 참조로서 본원에 인용된다. 미국 특허 제8,993,522호에 사용된 제형은 아미노산-결합 나트륨 수송을 통해 재수화를 보정하고, 항-분비 특성을 갖는 아미노산 세트를 선택함으로써 crypt로부터 음이온 분비를 감소시키고, 점막을 조임으로써 작용한다.

[0008] 수술, 화학요법 및 방사선 요법의 진전에도 불구하고, 암 치료를 위한 신규한 치료법, 특히 효험이 있고, 비용 효율적이며 환자 내성을 개선하는 치료법의 개발에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0009] 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산(free amino acid), 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질 또는 부형제를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 필수적으로 구성되는 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물이 본원에 제공된다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상 또는 15개 전부의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다.

[0010] 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린으로부터 선택된 하나 이상의

유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린으로부터 선택된 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상 또는 5개 전부의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 유리 아미노산 아스파라긴을 추가로 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 유리 아미노산 글리신을 추가로 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 유리 아미노산 아스파라긴 및 글리신을 추가로 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 아스파라긴, 글리신, 발린, 프롤린, 세린, 트레오닌 및 티로신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 아스파라긴, 글리신, 발린, 프롤린, 세린, 트레오닌 및 티로신으로부터 선택된, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상 또는 7개 전부의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 물을 추가로 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질 또는 보강제(adjuvant)를 추가로 포함한다.

[0011] 또한, 암 또는 종양의 치료 방법이 본원에 제공되며, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질, 보조제 또는 부형제를 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 조성물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 추가로 암 세포 성장을 저해하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질, 보강제 또는 부형제를 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 조성물에 암 세포를 노출시키는 단계를 포함한다.

[0013] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위해 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 아미노산의 조성물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0014] **도 1**은 0, 0.5, 1, 3, 5, 7 및 9Gy의 방사선 노출 후(좌측 상단) 및 아미노산 경구 재수화 용액(AA-ORS)의 존재 및 부재 시에 0 및 5Gy의 방사선 노출 후(좌측 하단) 아놀타민-1(ANO1) 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다. 우측 상단 도면은 치료제의 존재 및 부재 시 방사선에 의한 ANO1 mRNA 수준을 보여준다.

도 2는 식염수 또는 AA-ORS 용액의 존재 시에 0 또는 5Gy의 방사선에 노출 후 소장의 브러시 보더 막을 따르는 ANO1 발현에 대한 방사선의 효과를 도시한다.

도 3은 클론원성 분석에서 MCF10A 정상 유방 세포 및 MDAMB-231 유방암 세포에 대한 스크램블드 대조군 siRNA 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.

도 4는 클론원성 분석에서 MDAMB-32 유방암 세포에 대한 스크램블드 대조군 siRNA 및 ANO1 siRNA의 효과를 추가로 도시한다.

도 5는 클론원성 분석에서 Caco2 장암 세포에서 및 정상 장 세포(CRL-1831)에 대한 대조군 플라스미드 벡터 pSV caco-2 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.

도 6은 클론원성 분석에서 정상 폐 세포(WI-38) 및 암 폐 세포(HTC171)에 대한 대조군 플라스미드 벡터(pSV) 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.

도 7은 ANO1 단백질 수준에 대한 개별적인 예시적인 아미노산, 대조군 단백질, 및 5개 아미노산(5AA)의 조합의 정규화된 효과를 도시한다.

도 8은 대조군 단백질, 8개 아미노산의 조합(8AA)(이소류신, 아스파르트산, 트레오닌, 리신, 티로신, 세린, 발린, 글리신, 트립토판), 5개 아미노산(5AA)의 조합, 5개 아미노산의 다른 조합(5AA-ANO1) 및 7개 아미노산(7AA-ANO1)의 조합에 의한 처리 후, 브러시 보더 막의 세포들로부터 추출된 ANO1 단백질의 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다.

도 9a는 아놀타민-1에 의해 활성화되는 신호전달 경로를 보여준다. 도 9b는 ANO1 조절의 다이어그램을 보여준다.

도 10a 및 도 10b는 클론원성 분석에서 Caco2 장암 세포에서와 정상 장 세포(CRL-1831)에 대한 대조군 플라스미드 벡터 pSV caco-2 및 ANO1 siRNA의 효과를 보여준다(도 5에서도 도시됨). 도 10a는 정상 장 세포(CRL-1831)에서 대조군 플라스미드 pSV 및 ANO1 siRNA의 효과의 일부로서 콜로니의 수를 보여준다. 도 10b는 Caco2 암세포에서 대조군 플라스미드 벡터 pSV 및 ANO1 siRNA의 효과의 일부로서 콜로니 수와, pSV 및 SiANO1에 따른 콜로니 수를 보여준다. pSV는 형질감염된 대조군 벡터를 나타낸다: 밀도 증가에 따라 caco2 세포를 접종한 플레이트에 6개 웰. SiANO1 caco-2는 ANO1 합성 및 발현을 억제하는데 사용된 ANO1에 특이적인 소형 억제성 RNA를 나타낸다.

도 11a는 일반 링거 용액("RR") "5AA"(아스파르트산, 세린, 티로신, 트레오닌 및 발린) 또는 "7AA-ANO1"(프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴 및 글리신)로 처리한 5Gy의 방사선 노출 후 아놀타민-1(ANO1) 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다. 5AA로 처리하여, 장 상피 세포로부터 분리된 브러시 보더 막 상에서 ANO1 발현을 억제하였다. 세포 막 상에서 ANO1 발현을 특이적으로 억제하는 아미노산인, 7AA-ANO1로 처리하여, 브러시 보더 막에서의 단백질 수준을 더욱 감소시켰다.

도 11b는 기본 수준, ANO1의 특이적 억제제(CaCCinh) 및 "ANO1"에서, 5Gy의 방사선 노출 및 "5AA"로 치료한 후 C1의 순 플럭스를 보여준다. 도 11c는 기본 수준, CaCCinh 및 "ANO1"에서, 5Gy의 방사선 노출 및 "ANO7AA"로 처리한 후 C1의 순 플럭스를 보여준다. 챔버 플럭스 연구를 이용함에 의하여, ANO1의 특이적 억제제(CaCCinh)가 순 염소 플럭스를 감소시켰으며 막 상에서 ANO1 발현을 감소시킨 7개의 아미노산(ANO7AA)이 순 염소 플럭스를 비슷하게 감소시켰음을 보여준다. 염소에 대한 동위원소인 ³⁶Cl을 사용하여 플럭스를 연구하였다.

도 12는 세포 주기의 다이어그램을 보여준다. 세포 주기에 대한 프로피디움 요오드화물(PI) 염색을 다음과 같이 수행하였다: G1 단계에서는 이배체 세포가 2N 염색체(즉, 4N 염색체 보체를 갖는 G2 또는 M 단계에서의 세포의 양의 절반)을 가질 것이다. 새로운 염색체(새로운 DNA)를 합성하는 과정에 있는, S 단계의 세포는 중간 양을 갖는다. PI가 DNA 함량에 비례하여 세포를 표지하기 때문에, 각 단계에서의 세포의 백분율이 히스토그램에서 관측될 수 있다.

도 13a 내지 13d는 결장암 세포(HT-29)에 대한 표시된 아미노산 조성물의 4시간 처리 효과를 보여준다. 도 13a 내지 13d에서, 일반 링거 용액("RR"), 5AA 및 7AA의 존재 시에 배양된 세포를 사용하여 유동 세포 계측법(FACS)을 수행하였다. 도 13a 내지 13d에서 나타난 결과에 의하면 7AA가 G2/M 단계에서 세포를 억제하며 이에 따라 G1 단계에서 더 많은 세포 수가 구속되는 것을 보여준다(도 13d). 도 13a는 결장암 세포(HT-29)에 대한 아미노산 조성물 "RR"의 4시간 처리 효과(세포 계수)를 보여준다. 도 13b는 결장암 세포(HT-29)에 대한 아미노산 조성물 "5AA"의 4시간 처리 효과(세포 계수)를 보여준다. 도 13c는 결장암 세포(HT-29)에 대한 아미노산 조성물 "7AA"의 4시간 처리 효과(세포 계수)를 보여준다. 도 13d는 결장암 세포(HT-29) 및 세포 주기 중에서 G1, S 및 G2/M 단계에 존재하는 세포 수에 대한 대조군과 아미노산 조성물 "5AA" 및 "7AA"의 4시간 처리 효과를 보여준다.

도 14는 CDT1, MCM2, p-ERK, 카스파제 3, 사이클린 DI 및 p53의 결합에 대한, HT-29 결장암 세포 상에서 대조군, 5AA 및 7AA의 4시간 치료 효과를 보여준다. 복제원점 인식 복합체(ORC)는 세포 주기(1,2) 전체에 걸쳐 염색질에 결합된 것으로 생각된다. 사전복제 복합체(Pre-RC)는 복제원점에 대한 CDT1과 cdc6의 결합으로 시작하여 후기 유사분열/조기 G1 단계에서 형성되며, 이중핵사머 MCM2-7 복합체의 결합을 가능하게 한다. MCM 복합체는 복제 나선효소인 것으로 여겨지며, pre-RC의 형성은 염색질 라이선싱(chromatin licensing)으로 지칭된다.

도 15a는 다음과 같이 기술된 4시간 처리 하에서 대조군 및 7AA-ANO1을 이용한 HT-29 결장암 세포의 치료 효과를 보여준다. 조합(7AA-ANO1)으로 사용될 때 세포들의 브러시 보더 막에서 ANO1 단백질 수준을 감소시키는 상위 7개 아미노산이 대조군에 비해 콜로니 형성 횟수를 감소시키는 것으로 나타났다. 세포들을 4시간 동안 7AA의 존재 시에 인큐베이션한 다음 일반 배양 배지의 존재 시에 씻어내고 추가 성장시켰다. 이 연구들에 의하면 7AA가 종양 세포를 억제할 수 있고 신호전달 기구를 통해 작동할 수 있음을 보여준다. 도 15b는 일반 링거 용액(RR) 및 7AA에 의해 도 15a에 대해 상기에서 설명한 처리 시 콜로니 수를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

개시된 조성물 및 방법은 첨부된 도면과 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있으며, 이는 본 개시내용의 일부를 형성한다. 개시된 조성물 및 방법은 본원에 기술되고/거나 나타난 특정

조성물 및 방법에 한정되지 않으며, 본원에서 사용된 용어는 단지 예시로서 특정 실시양태를 설명하기 위한 목적으로 청구된 조성물 및 방법을 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다.

- [0016] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 가능한 메커니즘 또는 작용 방식 또는 개선 근거에 대한 임의의 설명은 단지 예시적인 것으로 의도되며, 개시된 조성물 및 방법은 이러한 제안된 메커니즘 또는 작용 방식 또는 개선 근거의 정확성 또는 부정확성에 의해 제약을 받지 않아야 한다.
- [0017] 본 문서 전체에 걸쳐, 설명은 조성물 및 상기 조성물을 사용하는 방법을 지칭한다. 본 개시내용이 조성물과 관련된 특징부 또는 실시양태를 기술하거나 청구하는 경우, 이러한 특징부 또는 실시양태는 상기 조성물을 사용하는 방법에 동등하게 적용 가능하다. 마찬가지로, 본 개시내용이 조성물을 사용하는 방법과 관련된 특징부 또는 실시양태를 기술하거나 청구하는 경우, 이러한 특징부 또는 실시양태는 조성물에 동등하게 적용 가능하다.
- [0018] 수치 값들의 범위가 본원에서 언급되거나 확립되는 경우, 범위는 그 범위의 종점 및 범위 내의 모든 개별 정수와 분율을 포함하고, 또한 이들 종점과 내부 정수와 분율의 다양한 가능한 조합에 의해 형성된 더 좁은 범위의 각각을 포함해서 이들 더 좁은 범위의 각각이 명백하게 인용되는 것처럼 동일한 정도로 언급된 범위 내 값들의 더 큰 그룹의 하위그룹들을 형성한다. 수치 값들의 범위가 언급된 값보다 큰 것으로 본원에 언급되는 경우, 그 범위는 그럼에도 불구하고 유한하며, 본원에서 설명하는 본 발명의 문맥 내에서 작동 가능한 값에 의해 그 상위 단부에서 경계를 갖게 된다. 수치 값들의 범위가 언급된 값보다 작은 것으로 본원에 언급되는 경우, 그 범위는 그럼에도 불구하고 영(zero) 값에 의해 그 하위 단부에서 경계를 갖게 된다. 본 발명의 범주는 범위를 정의할 때 인용된 특정 값들로 제한되도록 의도되지 않는다. 모든 범위는 포괄적이고 조합가능하다.
- [0019] "약"이라는 선행사를 사용하여, 값들이 근사값으로 표현될 때, 특정 값은 다른 실시양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 특정 수치 값에 대한 참조는 문맥이 달리 언급하지 않는 한, 적어도 그 특정 값을 포함한다.
- [0020] 명료성을 위해, 개별 실시양태들의 맥락에서 본원에 설명되는 개시된 조성물 및 방법의 특정 특징부가 또한 단일 실시양태에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 역으로, 간결함을 위해, 단일 실시양태의 맥락에서 설명되는, 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징부들도 별도로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수 있다.
- [0021] 본 발명을 설명하는 문맥에서 사용되는 단수형 용어는 본원에서 달리 지시되지 않거나 문맥에 의해 명확하게 반박되지 않는 한, 단일 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0022] 상세한 설명의 측면들과 관련된 다양한 용어가 명세서 전체 및 청구범위에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어들은 달리 명시되지 않는 한 당 기술분야에서 통상적인 의미를 부여받는다. 다른 구체적으로 정의된 용어들은 본원에서 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.
- [0023] 요소 또는 요소들을 참조하여 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 또는 "함유하는(containing)"과 같은 용어들을 사용하는 본 발명의 임의의 측면 또는 실시양태에 대한 본원에서의 설명은, 문맥상 달리 언급되거나 명확하게 반박되지 않는 한, 특정 요소 또는 요소들로 "구성되는", "필수적으로 구성되는" 또는 "실질적으로 포함하는" 본 발명의 유사한 측면 또는 실시양태에 대한 지원을 제공하고자 한다(예를 들어, 특정 요소를 포함하는 것으로 본원에 설명된 조성물은 달리 언급되거나 명확하게 반박되지 않는 한, 또한 그 요소로 구성되는 조성물을 설명하는 것으로 이해되어야 한다).
- [0024] **치료 조성물**
- [0025] 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물이 본원에 제공된다.
- [0026] "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 본 개시내용의 화합물이 투여되는 희석제, 보강제, 부형제 또는 담체를 지칭한다. "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 무독성이고, 생물학적으로 내성이 있고, 이와 달리 약리학적 조성물에 첨가되거나 이와 달리 제제의 투여를 용이하게 하기 위해 비히클, 담체 또는 희석제로서 사용되는, 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예를 들어, 불활성 물질, 및 그와 상용성인 물질을 지칭한다. 부형제의 예로는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당류 및 유형의 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 스테아레이트, 이산화규소, 폴리비닐 알코올, 탈크, 이산화탄, 산화 철 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0027] 일 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로

부터 선택된 단 하나의 유리 아미노산, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 완충액, 전해질, 보강제 또는 부형제를 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 조성물은 상기 명시된 유리 아미노산 단독 및 다른 유리 아미노산이 없거나, 무시할 만한 양의 다른 유리 아미노산으로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 상기 조성물은, 소정의 실시양태들에서, "천연" 또는 "비-천연" 아미노산의 유도체인 아미노산의 유도체를 포함한다. 상기 조성물은, 소정의 실시양태들에서, 아미노산의 염 및/또는 전구약물(prodrug)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 프롤린을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 세린을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 트레오닌을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 티로신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 발린을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 아스파라긴을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 글리신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 트립토판을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 리신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 류신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 페닐알라닌을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 메티오닌을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 아르기닌을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 히스티딘을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 시스테인을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성된다.

[0028]

다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린 및 세린의 조합, 프롤린 및 트레오닌의 조합, 프롤린 및 티로신의 조합, 프롤린 및 발린의 조합, 프롤린 및 아스파라긴의 조합, 프롤린 및 글리신의 조합, 프롤린 및 트립토판의 조합, 프롤린 및 리신의 조합, 프롤린 및 류신의 조합, 프롤린 및 페닐알라닌의 조합, 프롤린 및 메티오닌의 조합, 프롤린 및 아르기닌의 조합, 프롤린 및 히스티딘의 조합, 프롤린 및 시스테인의 조합, 세린 및 트레오닌의 조합, 세린 및 티로신의 조합, 세린 및 발린의 조합, 세린 및 아스파라긴의 조합, 세린 및 글리신의 조합, 세린 및 트립토판의 조합, 세린 및 리신의 조합, 세린 및 류신의 조합, 세린 및 페닐알라닌의 조합, 세린 및 메티오닌의 조합, 세린 및 아르기닌의 조합, 세린 및 히스티딘의 조합, 세린 및 시스테인의 조합, 트레오닌 및 티로신의 조합, 트레오닌 및 발린의 조합, 트레오닌 및 아스파라긴의 조합, 트레오닌 및 글리신의 조합, 트레오닌 및 트립토판의 조합, 트레오닌 및 리신의 조합, 트레오닌 및 류신의 조합, 트레오닌 및 페닐알라닌의 조합, 트레오닌 및 메티오닌의 조합, 트레오닌 및 아르기닌의 조합, 트레오닌 및 히스티딘의 조합, 트레오닌 및 시스테인의 조합, 티로신 및 발린의 조합, 티로신 및 아스파라긴의 조합, 티로신 및 글리신의 조합, 티로신 및 트립토판의 조합, 티로신 및 리신의 조합, 티로신 및 류신의 조합, 티로신 및 페닐알라닌의 조합, 티로신 및 메티오닌의 조합, 티로신 및 아르기닌의 조합, 티로신 및 히스티딘의 조합, 티로신 및 시스테인의 조합, 발린 및 아스파라긴의 조합, 발린 및 글리신의 조합, 발린 및 트립토판의 조합, 발린 및 리신의 조합, 발린 및 류신의 조합, 발린 및 페닐알라닌의 조합, 발린 및 메티오닌의 조합, 발린 및 아르기닌의 조합, 발린 및 히스티딘의 조합, 발린 및 시스테인의 조합, 아스파라긴 및 글리신의 조합, 아스파라긴 및 트립토판의 조합, 아스파라긴 및 리신의 조합, 아스파라긴 및 류신의 조합, 아스파라긴 및 페닐알라닌의 조합, 아스파라긴 및 메티오닌의 조합, 아스파라긴 및 아르기닌의 조합, 아스파라긴 및 히스티딘의 조합, 아스파라긴 및 시스테인의 조합, 글리신 및 트립토판의 조합, 글리신 및 리신의 조합, 글리신 및 류신의 조합, 글리신 및 페닐알라닌의 조합, 글리신 및 메티오닌의 조합, 글리신 및 아르기닌의 조합, 글리신 및 히스티딘의 조합, 글리신 및 시스테인의 조합, 트립토판 및 리신의 조합, 트립토판 및 류신의 조합, 트립토판 및 페닐알라닌의 조합, 트립토판 및 메티오닌의 조합, 트립토판 및 아르기닌의 조합, 트립토판 및 히스티딘의 조합, 트립토판 및 시스테인의 조합, 리신 및 류신의 조합, 리신 및 페닐알라닌의 조합, 리신 및 메티오닌의 조합, 리신 및 아르기닌의 조합, 리신 및 히스티딘의 조합, 리신 및 시스테인의 조합, 류신 및 페닐알라닌의 조합, 류신 및 메티오닌의 조합, 류신 및 아르기닌의 조합, 류신 및 히스티딘의 조합, 류신 및 시스테인의 조합, 페닐알라닌 및 메티오닌의 조합, 페닐알라닌 및 아르기닌의 조합, 페닐알라닌 및 히스티딘의 조합, 페닐알라닌 및 시스테인의 조합, 아르기닌 및 히스티딘의 조합, 아르기닌 및 시스테인의 조합, 및 히스티딘 및 시스테인의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 2개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로

로 구성되거나, 이로 구성된다. 본 문단에 개시된 조합은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12 및/또는 제13 유리 아미노산과 추가로 조합되는 것으로 본원에 개시된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0029] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린 및 트레오닌의 조합, 프롤린, 세린 및 티로신의 조합, 프롤린, 세린 및 발린의 조합, 프롤린, 트레오닌 및 티로신의 조합, 프롤린, 트레오닌 및 발린의 조합, 세린, 트레오닌 및 티로신의 조합, 세린, 티로신 및 발린의 조합, 및 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 프롤린, 세린 및 트레오닌의 조합, 프롤린, 세린 및 트레오닌의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 3개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0030] 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌 및 티로신의 조합, 프롤린, 세린, 트레오닌 및 발린의 조합 및 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 4개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0031] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합, 아스파라긴, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 아스파라긴, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 세린, 아스파라긴, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴 및 발린의 조합, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 아스파라긴의 조합, 글리신, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 글리신, 트레오닌, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 세린, 글리신, 티로신 및 발린의 조합, 프롤린, 세린, 트레오닌, 글리신 및 발린의 조합 및 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 글리신의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 5개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0032] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린 및 아스파라긴의 조합, 및 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린 및 글리신의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 6개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0033] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴 및 글리신의 조합, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 류신 및 아스파라긴의 조합, 및 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 류신 및 글리신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 7개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0034] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신 및 트립토판의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 8개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

[0035] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판 및 리신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 9개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.

- [0036] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신 및 류신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 10개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.
- [0037] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신 및 페닐알라닌의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 11개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.
- [0038] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌 및 메티오닌의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 12개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.
- [0039] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌 및 아르기닌의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 13개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.
- [0040] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌 및 히스티딘의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 14개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 간결함을 위해, 모든 조합을 분석해보고 있지는 않다.
- [0041] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 임의의 15개의 유리 아미노산을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다.
- [0042] 본 발명의 조성물은 암 세포의 성장, 증식 및/또는 발생을 억제하는 측면에서 실질적으로 동일하거나 더 양호한 활성을 보유하는 천연 아미노산 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 용어 "아미노산"은 아민($-NH_2$) 작용기, 카르복실($-COOH$) 작용기, 및 각각의 아미노산에 특이적인 측쇄("R") 기를 포함하는 모든 공지된 아미노산을 포괄한다. "아미노산"은 인간 계놈(즉, 단백질생성 아미노산)에 의해 암호화된 21개의 아미노산, 박테리아 또는 단세포 유기체에 의해 암호화되거나 생산된 아미노산, 및 자연적으로 유도된 아미노산을 포괄한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 컨쥬게이트 산 형태(아르기닌, 리신 및 히스티딘) 또는 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 컨쥬게이트 염기 형태(아스파르트산 및 글루탐산)는, 달리 언급되지 않는 한, 본질적으로 동일하다. "아미노산"은 본 발명의 조성물의 효과를 향상시키는(예를 들어, 원형질막 내의 CFTR 단백질 수를 증가시키고, 세포로부터의 염화물 이온 외수송을 증가시키고, 낭성 섬유증을 치료하는) 관점에서 실질적으로 동일하거나 더 양호한 활성을 보유하는 이의 유도체를 또한 포괄한다. 유도체는, 예를 들어, 거울상 이성질체일 수 있고, 아미노산의 D- 및 L-형 둘 다 포함할 수 있다. 유도체는 "천연" 또는 "비-천연" 아미노산의 유도체(예, β -아미노산, 호모-아미노산, 프롤린 유도체, 피루브산 유도체, 3-치환된 알라닌 유도체, 글리신 유도체, 고리-치환된 티로신 유도체, 고리-치환된 페닐알라닌 유도체, 선형 코어 아미노산 및 N-메틸 아미노산), 예를 들어, 셀레노시스테인, 피롤리신, 요오드티로신, 노르류신 또는 노르발린일 수 있다. 다른 아미노산 유도체는, 예를 들어 아실화, 메틸화, 당질화 및/또는 아미노산의 할로젠화에 의해 합성되는 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, β -메틸 아미노산, C-메틸 아미노산 및 N-메틸 아미노산을 포함한다. 본원에 기재된 아미노산은 유리 아미노산으로서 존재할 수 있다. 용어 "유리 아미노산"은 펩티드 또는 폴리펩티드의 일부가 아닌 아미노산을 지칭한다(예를 들어, 펩티드 결합을 통해 다른 아미노산에 연결되지 않음). 유리 아미노산은 용액 내

에서 자유롭지만, 용액 내의 염 또는 다른 성분과 연관될 수 있다.

- [0043] 소정의 실시양태들에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. "무시할 만한"이란 존재하는 세린이 암 세포 억제에 영향을 미치지 않는 것을 의미한다. 또는, 소정의 실시양태들에서, 이들 아미노산이 조성물 내에 존재하더라도, 이들이 종양 및/또는 암 세포 성장을 억제하는 치료 효과에 영향을 미치게 되는 양으로 존재하지 않는다.
- [0044] 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은, 아미노산의 총 농도가 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1mg/L 또는 0.01mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 100mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 50mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 10mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 5mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 1mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 0.5mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 0.1mg/L 미만인 양이다. 소정의 실시양태들에서, 무시할 만한 양은 아미노산의 총 농도가 0.01mg/L 미만인 양이다.
- [0045] 일 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 유리 아미노산 중 하나를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 글루타메이트를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 글루타민을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 아스파르트산을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 알라닌을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 유리 아미노산으로서 이소류신을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다.
- [0046] 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 글루타메이트 및 글루타민의 조합, 글루타메이트 및 아스파르트산의 조합, 글루타메이트 및 알라닌의 조합, 글루타메이트 및 이소류신의 조합, 글루타민 및 아스파르트산의 조합, 글루타민 및 알라닌의 조합, 글루타민 및 이소류신의 조합, 아스파르트산 및 알라닌의 조합, 아스파르트산 및 이소류신의 조합, 및 알라닌 및 이소류신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 유리 아미노산 중 2개를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다.
- [0047] 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 글루타메이트, 글루타민 및 아스파르트산의 조합, 글루타메이트, 글루타민 및 알라닌의 조합, 글루타메이트, 글루타민 및 이소류신의 조합, 글루타메이트, 아스파르트산 및 알라닌의 조합, 글루타메이트, 아스파르트산 및 이소류신의 조합, 글루타메이트, 알라닌 및 이소류신의 조합, 글루타민, 아스파르트산 및 알라닌의 조합, 글루타민, 아스파르트산 및 이소류신의 조합, 글루타민, 아스파르트산 및 이소류신의 조합 및 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 유리 아미노산 중 3개를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다.
- [0048] 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산 및 알라닌의 조합, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산 및 이소류신의 조합 및 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 유리 아미노산 중 4개를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다.
- [0049] 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 유리 아미노산 중 5개를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양만을 포함한다.
- [0050] 소정의 실시양태들에서, 본 발명의 암 세포는 아녹타민-1, 아녹타민-2, 아녹타민-3, 아녹타민-4, 아녹타민-5, 아녹타민-6, 아녹타민-7, 아녹타민-8, 아녹타민-9 및 아녹타민-10으로 구성되는 군으로부터 선택된 아녹타민, 바람직하게는 아녹타민-1(AN01), Ca^{2+} -활성화된 Cl^- 채널(CaCC)을 발현한다.
- [0051] 아녹타민 발현의 수준은 mRNA 수준 또는 단백질 수준에 기초하여 결정될 수 있다. 아녹타민 발현의 결정은 정성

적으로, 준-정량적으로 또는 정량적으로 이루어질 수 있다. 다양한 포유류 종의 아노타민 단백질 및 mRNA의 서열은 공개적으로 이용 가능하며, 예를 들어 GenBank 데이터베이스로부터 수득될 수 있다. 일 실시양태에서, 인간 아노타민-1(ANO1) 단백질은 GenBank 수탁 번호 NP_060513과 연관된 아미노산 서열을 갖는다. 다른 실시양태에서, 인간 아노타민 1 mRNA 전사체는 GenBank 수탁 번호 NM_018043과 연관된 핵산 서열을 갖는다. 본 개시내용의 이점을 갖는, 당 기술분야의 숙련자는, 본 발명을 실시하기 위해 관심있는 포유류 종의 아노타민 단백질 및 핵산 서열을 용이하게 사용할 수 있다.

[0052] 웨스턴 블롯(Western blot), 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA), 면역침강, 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 포함한 중합효소 연쇄 반응(PCR) 방법, 핵산 혼성화(nucleic acid hybridization) 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 아노타민 발현 수준을 결정하기 위한 방법이 당 기술분야에 주지되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 아노타민 발현 수준은 ELISA를 사용하여 결정된다.

[0053] 아노타민(예, ANO1) 발현 수준은 아노타민(예, ANO1) mRNA 수준에 기초하여 결정될 수 있다. 일 실시양태에서, 아노타민 mRNA 수준은, 생물학적 시료를 엄중 조건 하에 아노타민(예, ANO1) mRNA와 특이적으로 결합하거나 혼성화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 프로브와 접촉시키는 단계; 및 폴리뉴클레오타이드 프로브와 아노타민(예, ANO1) mRNA 사이에 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함하는 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0054] 일 실시양태에서, 아노타민 mRNA 수준은 중합효소 연쇄 반응 방법에 의해 결정될 수 있다. 중합효소 연쇄 반응(PCR)은 중합화를 위해 프라이머 및 체제를 사용하여 핵산 시료에 존재하는 하나 이상의 타겟 핵산 서열을 증폭시킨 다음 증폭된 서열을 검출하기 위한 공정이다. 다른 프라이머에 혼성화될 때 한 프라이머의 확장 생성물은 원하는 특이적 핵산 서열의 생산을 위한 주형이 되고, 그 역이 되며, 공정은 원하는 양의 서열을 생산하는데 필요한 만큼 자주 반복된다. 숙련자는, 원하는 서열(미국 특허 제4,683,195호)의 존재를 검출하기 위해, 일상적으로 중합효소 연쇄 반응을 사용한다.

[0055] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 ANO1의 하향-조절에 의해 입증되는 바와 같이 암 세포의 성장을 억제한다.

[0056] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 암 세포는 뇌 종양 세포, 비인두 암종 세포, 유방암 세포, 폐암 세포, 비정상 백혈구, 비정상 림프구, 대장암 세포, 간암 세포, 위암 세포, 식도암 세포, 방광암 세포 또는 피부암 세포이다.

[0057] 소정의 실시양태들에서, 하나 이상의 유리 아미노산은 조성물 중에 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 프롤린은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 세린은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 트레오닌은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 티로신은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 존재한다. 일 실시양태에서, 발린은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 아스파라긴은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 글리신은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 트립토판은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 리신은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 류신은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 페닐알라닌은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 메티오닌은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 아르기닌은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 히스티딘은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다. 일 실시양태에서, 시스테인은 약 0.1 내지 2.0g/L의 농도로 있다.

[0058] 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 글루타메이트를 포함하지 않거나, 무시할 만한 양을 포함하고, 여기서 글루타메이트의 총 농도는 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1mg/L 또는 0.01mg/L 미만이다. 치료 조성물은 글루타민을 포함하지 않을 수도 있고, 무시할 만한 양을 포함할 수도 있고, 여기서 글루타민의 총 농도는 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1mg/L 또는 0.01mg/L 미만이다. 치료 조성물은 아스파르트산을 포함하지 않을 수도 있고, 무시할 만한 양을 포함할 수도 있고, 여기서 아스파르트산의 총 농도는 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1mg/L 또는 0.01mg/L 미만이다. 치료 조성물은 알라닌을 포함하지 않을 수도 있고, 무시할 만한 양을 포함할 수도 있고, 여기서 알라닌의 총 농도는 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1mg/L 또는 0.01mg/L 미만이다. 치료 조성물은 이소류신을 포함하지 않을 수도 있고, 무시할 만한 양을 포함할 수도 있고, 여기서 이소류신의 총 농도는 100mg/L, 50mg/L, 10mg/L, 5mg/L, 1mg/L, 0.5mg/L, 0.1 mg/L 또는 0.01mg/L 미만이다.

[0059] 소정의 실시양태들에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 하나 이상의 추가 활성제를 추가

로 포함한다. 용어 "제제"는 임의의 물질, 화합물(예, 분자), 초거대분자 복합체, 재료, 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 화합물은 화학식, 화학 구조 또는 서열로 나타낼 수 있는 임의의 제제일 수 있다. 제제의 예로는, 예를 들어, 소형 분자, 폴리펩티드, 핵산(예, RNAi 제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 앵타머), 지질, 다당류 등을 포함한다. 일반적으로, 제제는 당 기술분야에 공지된 임의의 적절한 방법을 사용하여 획득될 수 있다. 숙련자라면, 예를 들어, 제제의 성질에 기초하여 적절한 방법을 선택할 것이다. 용어 "제제"는 또한 "치료제"를 포괄할 수 있다. 용어 "화합물" 및 "제제"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 활성제는 암 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 조성물은 또한 예를 들어, 식염수, 완충 식염수, 텍스트로스 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 임의의 살균 생체적합성 약학 담체에 투여될 수 있는, 안정화 또는 완충 화합물과 같은, 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 제형화될 수 있다. 본원에서 논의된 조성물의 중요한 성분, 세포 또는 영향 인자 이외에, 상기 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유할 수 있다. 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 사용하여 단일 투여량 형태로서 제조될 수 있거나 다중 투여량 용기에 함유될 수 있다.

[0060] 소정의 실시양태들에서, 치료 조성물은, 예를 들어, Na^+ ; K^+ ; HCO_3^- ; CO_3^{2-} ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Fe^{2+} ; Cl^- ; 인산염 이온, 예컨대 H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} 및 PO_4^{3-} ; 아연; 요오드; 구리; 철; 셀레늄; 크롬; 및 몰리브덴으로부터 선택된 하나 이상의 전해질을 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 조성물은 HCO_3^- 또는 CO_3^{2-} 를 함유하지 않는다. 다른 대안적인 실시양태에서, 조성물은 HCO_3^- 및 CO_3^{2-} 를 5mg/L 미만의 총 농도, 또는 5mg/L 보다 낮은 농도로 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 조성물은 전해질을 함유하지 않는다. 예를 들어, 소정의 실시양태들에서 조성물은 Na^+ ; K^+ ; HCO_3^- ; CO_3^{2-} ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Fe^{2+} ; Cl^- ; 인산염 이온, 예컨대 H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} 및 PO_4^{3-} ; 아연; 요오드; 구리; 철; 셀레늄; 크롬; 및 몰리브덴 중 하나 이상 또는 어느 하나를 포함하지 않는다.

[0061] 소정의 실시양태들에서, 조성물은 올리고당류, 다당류 및 탄수화물; 올리고펩티드 또는 폴리펩티드 또는 단백질; 지질; 소-, 중간- 및/또는 장-쇄 지방산; 및/또는 하나 이상의 상기한 영양분을 함유하는 식품으로부터 선택된 성분들 중 하나 이상을 함유하지 않는다.

[0062] 일 실시양태에서, H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} 및 PO_4^{3-} 와 같은, 인산염 이온을 사용하여, 본 발명의 조성물을 완충시킨다. 일 실시양태에서, 치료 조성물은 완충액으로서 HCO_3^- 또는 CO_3^{2-} 를 사용한다. 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 완충액으로서 HCO_3^- 또는 CO_3^{2-} 를 사용하지 않는다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 약 2.0 내지 약 8.5의 pH를 갖는다. 예를 들어, 조성물의 pH는 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4 또는 8.5일 수도 있다.

[0064] 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 조성물의 아미노산은 유리 아미노산의 전구약물일 수 있다. 용어 "전구약물"은 절단가능 기를 가지며, 가용매분해(solvolysis)에 의해 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내(in vivo)에서 약학적으로 활성이 있는, 본원에서 기술된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다.

[0065] 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 조성물의 아미노산은 아미노산의 염(즉, 아미노산 염)일 수 있다. 아미노산은 양이온(예, 용액 중의 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 염(예, 글루타메이트 및 아스파르트레이트)), 음이온(용액 중의 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 염(예, 리신, 아르기닌, 히스티딘))을 가진 염 형태, 및 무기 화합물일 수 있다. 예시적인 아미노산 염은 Fleck M 및 Petrosyan AM, *Salts of Amino Acids*, 1st Ed; Springer International Publishing, 2014에 나열되어 있고, 이 문헌은 본원에 참고로 인용된다.

[0066] 소정의 실시양태들에서, 상기 조성물은 물을 추가로 포함한다.

[0067] 소정의 실시양태들에서, 조성물은 완충액을 추가로 포함한다. 예시적인 완충제는 시트르산염 완충 용액, 아세트이트 완충 용액, 인산염 완충 용액, 염화 암모늄, 탄산 칼슘, 염화 칼슘, 시트르산 칼슘, 글루비온산 칼슘, 칼

슽 글루세이트, 글루콘산 칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산 칼슘, 락트산 칼슘, 프로판산, 레볼린산 칼슘, 펜타논산, 이염기 인산 칼슘, 인산, 삼염기 인산 칼슘, 인산 수산화 칼슘, 칼륨 아세테이트, 염화 칼륨, 글루콘산 칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기 인산 칼륨, 일염기 인산 칼륨, 인산 칼륨 혼합물, 나트륨 아세테이트, 중탄산 나트륨, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, 락트산 나트륨, 이염기 인산 나트륨, 일염기 인산 나트륨, 인산 나트륨 혼합물, 트로메타민(tromethamine), 수산화 마그네슘, 수산화 알루미늄, 알긴산, 발열원-제거 수(pyrogen-free water), 등장성 식염수, 링거액, 에틸 알코올 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "염"은 임의의 및 모든 염을 지칭하고, 약학적으로 허용 가능한 염을 포괄한다.

[0069] 용어 "담체"는 본 개시내용의 조성물이 함께 투여되는 임의의 희석제, 보강제, 부형제 또는 비히클을 지칭할 수 있다. 적합한 약학 담체의 예는 Remington's Essentials of Pharmaceuticals, 21st ed., Ed. Felton, 2012에 기술되어 있으며, 이는 참고로 본원에 인용된다.

[0070] 예시적인 희석제로는 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 인산 칼슘, 인산 디칼슘, 황산 칼슘, 인산수소 칼슘, 나트륨 포스페이트 락토오스, 수크로오스, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화 나트륨, 건조 전분, 옥수수전분, 파우더 슈가 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0071] 제공된 약학 조성물의 제조에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제와 같은 부형제 또한 조성물에 존재할 수 있다. 유효량을 달성하는 데 필요한 아미노산을 포함하는 조성물의 정확한 양은, 예를 들어, 대상체의 종, 연령, 및 일반적인 병태, 부작용 또는 장애 중증도, 특정 화합물의 실제, 투여 방식 등에 따라, 대상체마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 용량(예, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량(예, 다중 경구 용량)으로 포함될 수 있다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 용량의 임의의 2회 투여량은 상이한 또는 실질적으로 동일한 양의 본원에서 기술된 화합물을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 하루에 3회 투여, 하루에 2회 투여, 하루에 1회 투여, 2일마다 1회 투여, 3일마다 1회 투여, 매주 1회 투여, 2주마다 1회 투여, 3주마다 1회 투여 또는 4주마다 1회 투여이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 하루에 1회 투여이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 하루에 2회 투여이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 하루에 3회 투여이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 용량의 첫번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량의 첫번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 소정의 실시양태들에서, 다중 용량의 첫번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 용량(예, 단일 용량 또는 다중 용량의 임의의 용량)은 독립적으로 0.1pg 내지 1pg, 0.001mg 내지 0.01mg, 0.01mg 내지 0.1mg, 0.1mg 내지 1mg, 1mg 내지 3mg, 3mg 내지 10mg, 10mg 내지 30mg, 30mg 내지 100mg, 100mg 내지 300mg, 300mg 내지 1,000mg 또는 1g 내지 10g를 포함하여, 본원에 기술된 아미노산을 포함하는 조성물을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 용량은 독립적으로 1mg 내지 3mg를 포함하여, 본원에 기술된 아미노산을 포함하는 조성물을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 용량은 독립적으로 3mg 내지 10mg를 포함하여, 본원에 기술된 아미노산을 포함하는 조성물을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 용량은 독립적으로 10mg 내지 30mg를 포함하여, 본원에 기술된 아미노산을 포함하는 조성물을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 용량은 독립적으로 30mg 내지 100mg를 포함하여, 본원에 기술된 아미노산을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0072] 본원에서 기술된 용량 범위는 성인에 대한 제공된 약학 조성물의 투여에 대한 지침을 제공한다. 예를 들어, 어린이 또는 청소년에게 투여될 양은 의료 실무자 또는 본 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있고 성인에게 투여된 것보다 낮거나 동일할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 암 세포 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물은 단일 단위 용량 형태이다. 본원에서 사용된 "단일 단위 용량"은 본원에 개시되는 조성물이 용기 내에서, 단일 용량의 재구성(reconstitution) 및/또는 투여에 적합한 양으로 있는 것을 의미하며, 상기 단일 용량의 재구성 및 투여에 적합한 양은 치료적 유효량이다. 통상적으로 바이알 형태로 있지만, 단일 단위 용량은 앰플, 주사기(예, 미리 채워진 주사기), 공동-바이알, 카트리지 같은 임의의 적절한 용기일 수 있으며, 멸균 환경을 유지

할 수 있다.

[0073] 조성물은, 예를 들어, 병용 치료제로서 유용할 수 있는, 하나 이상의 추가 약학 제제 또는 치료제와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 약학 제제는 치료적 활성제를 포함한다. 약학 제제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 약학 제제로는 소형 유기 분자, 예컨대 약물 화합물(예, 미국연방규정집(Code of Federal Regulations, CFR)에 제공되는 미국 식품의약국(CFR)에 의해 인간 또는 수의용으로 사용하도록 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당당류, 올리고당류, 다당류, 핵단백질, 뮤코단백질, 지질단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민, 및 세포에 연결된 소분자를 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 추가 약학 제제는 질환(예, 증식성 질환, 암)을 치료하고/하거나 예방하는 데 유용한 약학 제제이다. 소정의 실시양태들에서, 추가 치료제는 암 치료에 유용한 제제이다. 각각의 추가 약학 제제는 투여량으로 및/또는 해당 약학 제제에 대해 결정된 일정으로 투여될 수 있다. 추가 약학 제제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수도 있거나, 상이한 용량으로 개별적으로 투여될 수도 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은, 추가 약학 제제(들)와 본원에서 설명된 화합물의 상용성 및/또는 달성해야 하는 원하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가 약학 제제(들)는 개별적으로 활용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 조합하여 활용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합에 활용되는 수준은 개별적으로 활용되는 것보다 낮을 것이다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 화합물 또는 약학 조성물은 수술, 방사선 치료, 이식(예, 줄기세포 이식, 골수 이식), 면역요법 및 화학요법을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 항암 치료법과 조합하여 투여될 수 있다.

[0074] 또한, 본 발명에 포함되는 것은 키트(예, 제약 팩)이다. 제공된 키트는 본원에 기술된 약학 조성물 또는 화합물 및 용기(예, 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지, 또는 다른 적절한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트들은 선택적으로 본원에 기술된 약학 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약학 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 약학 조성물 또는 화합물을 조합하여 하나의 단위 투여량 형태를 형성한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 설명된 키트는 키트를 사용하기 위한 지침을 추가로 포함한다.

[0075] 치료 방법

[0076] 본원에 기술된 치료적 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 또는 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0077] 소정의 실시양태들에서, 하나 이상의 유리 아미노산은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 다른 실시양태들에서, 하나 이상의 유리 아미노산은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴 및 글리신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다.

[0078] 다른 실시양태들에서, 본원에서 제공된 조성물은 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하지 않는다.

[0079] 대상체는 종양 세포 및/또는 암 세포의 성장을 억제하는 것을 필요로 하는 환자일 수 있다. 대상체는 예를 들어, 인간을 포함하는, 임의의 동물일 수 있다. 인간 이외에, 동물은 예를 들어, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 개 및 고양이와 같은 포유류일 수 있다. 동물은 또한, 예를 들어 닭, 칠면조 또는 어류일 수 있다. 바람직한 측면들에서, 대상체는 인간이다.

[0080] 용어 "투여한다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 조성물을 대상체 내부 또는 그 위에, 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0081] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "치료적 유효량"은 본원에 개시, 기술 또는 예시된 생물학적 또는 치료적 결과와 같지만 이에 한정되지 않는, 생물학적 또는 치료적 결과를 달성하는 데 효과적인, 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은, 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 중량과 같은 인자, 및 대상체에서 원하는 반응을 유발하는 조성물의 능력에 따라 달라질 수 있다. 당 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 효과적인 특정 제제 또는 조성물의 절대량은, 원하는 생물학적 또는 약리학적 중점, 전달될 제제, 타겟 조직 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 당 기술분야의 숙련자라면, 다양한 실시양태에서, "유효량"

이 세포와 접촉되거나 단일 용량으로 또는 다중 용량의 사용을 통해, 대상체에게 투여될 수 있음을 추가로 이해할 것이다. 치료적 효과의 예시적인 표시자는, 예를 들어 환자의 개선된 안녕, 종양 부담 감소, 정지 또는 느려진 암 성장, 및/또는 체내 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.

[0082] 일부 실시양태에서, 대상체는 또한 방사선, 화학요법, 양성자 요법, 세포독성제 또는 이들의 조합을 받는다.

[0083] 일 실시양태에서, 본 발명은 종양 및/또는 암을 갖는 환자에서 화학요법 및/또는 방사선요법의 치료 결과를 개선하는 방법을 제공하며, 본 발명에 따른 치료 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 종양 및/또는 암을 갖는 환자에서 화학요법 및/또는 방사선 치료에 이은 유지관리 또는 보조 요법을 제공한다.

[0084] 일 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 본 발명의 조성물로 처리하기 전에 방사선을 거쳤다. 일부 실시양태에서, 대상체는 예를 들어, 외부 공간으로 이동하는 동안, 저 용량 방사선에 노출되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고 용량 방사선에 노출되었다. 일부 실시양태에서, 다수의 대상체는 방사선 누출을 통해서나 무기화 공격과 같은 의도적인 노출로부터 방사선 노출에 노출되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 예방적 의료 절차로서 방사선에 노출되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양 또는 암 형성에 취약하다.

[0085] 다른 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 본 발명의 조성물로 처리한 후 방사선을 받게 될 것이다. 방사선은 예를 들어, 본 발명의 조성물로 세포를 치료하기 1분, 5분, 30분, 1시간, 6시간, 12시간, 1일, 5일, 30일, 3개월, 6개월, 1년, 2년 또는 3년 이상 전 또는 후에, 암 세포에 투여될 수 있다. 방사선 용량은, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 120 또는 150Gy일 수 있다.

[0086] 또한, 본 발명의 조성물은 화학요법을 받은 대상체에서 암의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시양태들에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 추가 치료 활성제와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 소정의 실시양태들에서, 추가 치료제는 항암제이다. 항암제는 생물치료 항암제 뿐만 아니라 화학치료 제제를 포함한다. 예시적인 생물치료 항암제는 인터페론, 사이토카인(예, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 단클론 항체치료, 면역자극제 및/또는 면역조절제(예, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예, GM-CSF) 및 항체(예, HERCEPTIN(트라스투주맵), T-DM1, AVASTIN(베바시주맵), ERBITUX(세톡시맵), VECTIBIX(파니투무맵), RITUXAN(리툽시맵), BEXXAR(토시투모맵))를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 화학치료제는 항-에스트로젠(예, 타목시펜, 라록시펜 및 메게스트롤), LHRH 작용제(예, 고스크클린 및 류프롤리드), 항-안드로젠(예, 플루타미드 및 비칼루타미드), 광역학 요법(예, 베르토포르핀(BPD-MA), 프탈로시아닌, 광증감제 Pc4, 및 테메톡시-히포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드(예, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 에스트라무스틴 및 멜팔란), 니트로소우레아(예, 카르무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬술포네이트(예, 부술판 및 트레오술판), 트리아젠(예, 다카르바진, 테모졸로미드), 백금 함유 화합물(예, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈), 탁소이드(예, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물, 예컨대 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀(ABRAXANE), 도코사헥사에논 결합-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메кс, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화 전구약물(TAP) ANG1005(파클리탁셀의 3개의 분자에 결합된 Angiopep-2), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코오스-결합 파클리탁셀, 예를 들어 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀, 탁술), 에피도도필린(예, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 토토포칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토티리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항-대사물질, DHFR 억제제(예, 메토포렉세이트, 디클로로메토포렉세이트, 트리메토포렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소 효소 억제제(예, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린 및 EICAR), 리보뉴클로티드 환원효소 억제제(예, 히드록시우레아 및 테페록사민), 우라실 유사체(예, 5-플루오로우라실(5-FU), 플록소우리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-우라실, 카페시타빈), 시토신 유사체(예, 시타라빈(ara C), 시토신 아라비노시드 및 플루다라빈), 퓨린 유사체(예, 머캅토피린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예, EB 1089, CB 1093 및 KH 1060), 이소프레닐화 억제제(예, 로바스타틴), 도파민성 신경독소(예, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포주기 억제제(예, 스타우로스포린), 악티노마이신(예, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예, 다우노루비신, 독소루비신, 페길화된 리포좀 독소루비신, 아이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미톡산트론), MDR 억제제(예, 베라파밀), Ca²⁺ + ATPase 억제제(예, 탐시가르긴), 이마티닙, 탈리도미드, 레날리도미드, 티로신 키나아제 억제제(예, 엑시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(RECENTINTM, AZD2171), 다사티닙(SPRYCEL®, BMS-354825), 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA®), 이마티닙(Gleevec

®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙(TYKERB®, TYVERB®), 레스타우르티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(TASIGNA®), 세막사닙(semaxinib, SU5416), 수니티닙(SUTENT®, SU11248), 토세라닙(PALLADIA®), 반데타닙(ZACTIMA®, ZD6474), 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙(HERCEPTIN®), 베바시주맙(AVASTIN®), 리툭시맙(RITUXAN®), 세록시맙(ERBITUX®), 파니투무맙(VECTIBIX®), 라니비주맙(Lucentis®), 닐로티닙(TASIGNA®), 소라페닙(NEXAVAR®), 에버롤리무스(AFINITOR®), 알렘투주맙(CAMPATH®), 켈투주맙 오조가미신(MYLOTARG®), 템시롤리무스(TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 및/또는 XL228), 프로테아좀 억제제(예, 보르테오미딘(VELCADE)), mTOR 억제제(예, 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에버롤리무스(RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573(Ariad), AZD8055(AstraZeneca), BEZ235(Novartis), BGT226(Novartis), XL765(Sanofi Aventis), PF-4691502(Pfizer), GDC0980(Genentech), SF1126(Semafoe) 및 OSI-027(OSI)), 오브리머센, 켄시타빈, 카미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파데신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노테린, 메토프레틴, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벙테딘, 프로카바진, 디스코데몰리드, 카미노마이신, 아미노프테린, 핵사메틸 멜라민, 국소이성화효소 억제제(예, 국소이성화효소 I 또는 국소이성화효소 II의 억제제, 국소이성화효소 I 억제제, 예컨대 이리노테칸(CPT-II), 아미노캄프토테신, 캄프토테신, DX-8951f 및 토포테칸, 국소이성화효소 II 억제제는 에토포시드(VP-16) 및 테니포시드(VM-26)를 포함함), 티오테파, 바이솔판, 옥시플라틴, 류쿠린(FU), 빈블라스틴, 에포틸론, 페길화 아드리아마이신, 빈데신, 네오카지노스타틴, 시스-플라티늄, 5-플루오로우리딘, 이브루티닙 및 칼리케아미신 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0087] 소정의 측면들에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 암 또는 종양은 아녹타민(ANO)을 발현한다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민(ANO)은 아녹타민-1(ANO1)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-2(ANO2)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-3(ANO3)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-4(ANO4)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-5(ANO5)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-6(ANO6)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-7(ANO7)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-8(ANO8)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-9(ANO9)이다. 소정의 실시양태들에서, 아녹타민은 아녹타민-10(ANO 10)이다. 소정의 실시양태들에서, 암 또는 종양은 하나 보다 많은 아녹타민 계열 구성원(예를 들어, ANO1 및 ANO2)을 발현한다.

[0088] 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 암 또는 종양은 뇌암, 비인두 암종, 유방암, 폐암, 조혈 암(예, 백혈병, 림프종, 골수종), 대장암, 간암, 위암, 식도암, 피부암, 방광암이다.

[0089] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 뇌암 또는 뇌종양을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 뇌종양 세포의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 뇌종양 세포에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0090] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 비인두 암종을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 비인두 암종 세포의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 비인두 암종 세포에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0091] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 유방암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 유방암 세포의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 유방암 세포에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0092] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 폐암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 폐암 세포의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 폐암 세포에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0093] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 백혈병을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 백혈병의 성장 및/또는 증식을 억제하

기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 백혈병에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0094] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 림프종을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 림프종의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 림프종에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0095] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 대장암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 대장암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 대장암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0096] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 간암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 간암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 간암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0097] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 위암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 위암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 위암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0098] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 식도암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 식도암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 식도암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0099] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 방광암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 방광암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 방광암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0100] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 피부암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는 ANO1의 발현 수준을 억제한다. 본 발명은 대상체에서 피부암의 성장 및/또는 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 ANO, 바람직하게는, 피부암에서 ANO1의 발현 수준을 억제한다.

[0101] 본 발명의 방법에 따라 치료가능한 암, 암 세포 및 종양은, 예로서, 일차 종양 및 이차 또는 전이 종양(폐, 유방 또는 전립선으로부터 전이된 것 포함) 뿐만 아니라 재발성(recurrent) 또는 불응성(refractory) 종양을 포함할 수 있다. 재발성 종양은 이러한 제제에 의한 치료에 의해 억제되는 것으로 보이지만, 치료 중단 후 최대 5년, 때로는 최대 10년 이후까지 재발하는 종양을 포함한다. 불응성 종양은 특정 종양 유형에 대한 하나 이상의 통상적인 치료법에 의한 치료에 반응하는 데 실패하였거나 저항하는 종양이다. 불응성 종양은 호르몬 불응성인 종양(예, 안드로겐-비의존성 전립선암; 또는 호르몬-불응성 유방암, 예컨대 타목시펜에 불응성인 유방암); 하나 이상의 화학치료제에 의한 치료에 불응성인 종양; 방사선에 불응성인 종양; 및 화학요법과 방사선 치료, 화학요법과 호르몬 요법, 또는 호르몬 치료와 방사선 치료에 불응성인 종양을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 치료는 종양 전이 및/또는 다른 암 세포 이동을 억제한다.

[0102] 일 실시양태에서, 본원에서 제공되는 치료 방법은 대상체에서 종양발생(tumorigenesis) 또는 발암(carcinogenesis)을 예방한다. 본 치료 방법은 이러한 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 조성물을 투여함으로써 대상체에서 종양발생을 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

[0103] 본 발명의 방법에 따라 치료가능한 암, 암 세포 및 종양의 대표적인 유형은 암종, 육종, 양성 및 악성 종양, 및 악성 암을 포함한다. 일반적으로, 용어 "암"은 제어 불가능하게 증식하며 정상적인 신체 조직을 침윤시키고 파괴할 수 있는 비정상적인 세포의 발생을 특징으로 하는 질환 부류를 지칭한다. 예를 들어, Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990 참조. 성인 종양/암 및 소아 종양/암이 포함된다. 암은 혈관화되었거나, 아직 실질적으로 혈관화되지 않았거나, 비-혈관화된 종양일 수 있다. 따라서, 암은 비-고형 종양, 예를 들어 백혈병 및 림프종(호지킨 및 비-호지킨) 같은 조혈 암, 또는 고형 종양

을 특징으로 할 수 있다.

[0104]

본 발명에 따라 치료할 수 있는 예시적인 암은, 청신경초종(acoustic neuroma); 선암종; 부신암; 항문암; 혈관 육종(예, 림프관 육종, 림프관내피 육종, 혈관 육종); 충수암; 양성 단일클론 감마병증; 담도암(예, 담관 암종); 방광암; 유방암(예, 유방 선암종, 유방 유두 암종, 유방암, 유방 수질 암종); 뇌암(예, 수막종, 교모세포종, 뇌교종(예, 성상 세포종, 희소돌기아교세포종), 수모세포종); 기관지 암; 유암종; 자궁경부암(예, 자궁경부 선암); 용모막 암종; 척삭종; 두개인두종; 대장암(예, 결장암, 직장암, 대장 선암종); 결합조직 암; 상피 암종; 뇌실막세포종; 내피 육종(예, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁 내막암(예, 자궁암, 자궁 육종); 식도암(예, 식도 선암종, 바렛 선암종(Barrett's adenocarcinoma)); 유잉 육종(Ewing's sarcoma); 안암(예, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암(예, 위 선암종); 위장 간질 종양(GIST); 생식 세포 암; 두경부암(예, 두경부 편평세포 암종, 구강암(예, 구강 편평세포 암종), 인후암(예, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 조혈 암(예, 급성 림프구성 백혈병(ALL) 같은 백혈병(예, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)(예, B-세포 NHL, 예컨대 확산성 거대 세포 림프종(DLCL)(예, 확산성 거대 B-세포 림프종), 여포 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(예, 점막 연관 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 림프형질세포 림프종(즉, 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)), 모세포 백혈병(HCL), 면역모세포 거대 세포, 전구체 B-림프모세포성 림프종 및 일차 중추 신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모세포성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예, 균상 식육종(mycosis fungoides), 세자리 증후군(Sezary syndrome)), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병변 T-세포형 림프종, 피하 지방층염양 유사 T-세포 림프종 및 역형성 거대세포 림프종); 전술한 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합물; 및 다발성 골수종(MM)), 중쇄 질환(예, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤(mu) 쇄 질환); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유아세포 종양; 면역세포 아밀로이드증; 신장암(예, 신모세포종, 일명 윌름스 종양(Wilms' tumor), 신장 세포 암종); 간암(예, 간세포암(HCC), 악성 간종); 폐암(예, 기관지형성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐 선암종); 평활근육종(LMS); 비만세포증(예, 전신 비만세포증); 근육암; 골수이형성 증후군(MDS); 중피종; 골수 증식성 장애(MPD)(예, 진성적혈구 증가증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 원인불명 골수화생(AMM), 일명 골수섬유증(MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 과호산구 증가증(HES)); 신경아세포종; 신경섬유종(예, 신경섬유종증(NF) 1형 또는 2형, 신경초종증); 신경내분비암(예, 위장관 췌장 신경내분비 종양(GEP-NET), 유암종); 골육종(예, 골암); 난소암(예, 난포암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종); 유두 선암종; 췌장암(예, 췌장 선암종, 췌관내 유두상 점액종(IPMN), 섬세포 종양); 음경암(예, 음경과 음낭의 파제씨병(Paget's disease)); 송과체종; 원시 신경 외배엽 종양(PNT); 형질 세포 신생물; 부신 생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선암(예, 전립선 선암); 직장암; 횡문근 육종; 침샘 암; 피부암(예, 편평 세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저 세포 암종(BCC)); 소장암(예, 충수암); 연조직 육종(예, 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방 육종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 연골 육종, 섬유 육종, 점액 육종); 피지선 암종; 소장암; 담샘 암종; 활액종; 고환암(예, 고환종, 고환 배아 암종); 갑상선암(예, 갑상선 유두 암종, 유두 갑상선 암종(PTC), 골수 갑상선암); 요도암; 질암; 및 외음부암(예, 외음부 파제씨병), 골육종, 내피 육종, 식도암, 비암, 골수 암종, 담관 암종, 장암 및 혈관 모세포종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 암 또는 종양은 뇌 종양, 비인두암종, 유방암, 폐암, 백혈병, 림프종, 결장암, 간암, 위암, 식도암, 피부암, 방광암이다.

[0105]

치료적 유효량은 규칙적인 일정, 즉 매일보다 적게, 일일, 주간, 월간 또는 연간 기준, 또는 다양한 투여 일, 주, 월 등에 의한 불규칙적인 일정으로 제공될 수 있다. 대안적으로, 투여할 치료적 유효량은 가변될 수 있다. 일 실시양태에서, 제1 용량에 대한 치료적 유효량은 후속 용량 중 하나 이상에 대한 치료적 유효량보다 높을 수 있다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 기술된 조성물은 연속적인 일일 투여 일정으로 투여된다.

[0106]

다른 실시양태에서, 제1 용량에 대한 치료적 유효량은 후속 용량 중 하나 이상에 대한 치료적 유효량보다 낮을 수 있다. 등가 투여량은, 예를 들어, 약 2시간마다, 약 6시간마다, 약 8시간마다, 약 12시간마다, 약 24시간마다, 약 36시간마다, 약 48시간마다, 약 72시간마다, 약 2주마다, 약 3주마다, 약 매월마다, 약 2개월마다, 약 3개월마다 및 약 6개월마다를 포함하여, 다양한 기간 동안 투여될 수 있다. 완성된 항암 요법 과정에 대응하는 투여량의 수와 빈도는 헬스케어 실무자의 판단에 따라 결정될 것이다.

- [0107] 본원에서 제공되는 임의의 방법들은 임의의 발생 단계에서 암, 암 세포 또는 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 단계는 진행된 단계, 국소적으로 진행된 단계, 초기 단계 암, 진행성 암, 관해상태 암, 재발된 암, 및 다른 치료(예컨대, FDA-승인 치료)에 대해 불응성이라고 입증된 암을 포함한다. 따라서, 치료법은, 즉 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여, 선행 항암 치료 요법을 받지 않은 환자에서 최초 치료로서, "일차(first-line)", 또는 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여, 선행 항암 치료 요법을 받은 환자에서 치료로서, "이차", 또는 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여, "3차(third-line)", "4차(fourth-line)" 등의 치료로서일 수 있다. 치료법은 또한 부분적으로는 성공적이었던 이전 치료를 받았으나 특정 치료에 불내성인 환자에게 주어질 수 있다. 치료법은, 또한, 보조 치료제로서, 즉 현재 검출 가능한 질환이 없는 환자에서 또는 종양의 수술 제거 후에 암의 재발을 방지하기 위해 주어질 수 있다.
- [0108] 일 실시양태에서, 조성물은 경구적으로, 전신적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 생체 외에서 또는 시험관 내에서 암 세포 성장, 증식 및/또는 발생을 억제하는데 사용된다. 치료 조성물은 또한 장내 경로 또는 비경구적으로 또는 국소적으로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0109] 일 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물을 투여함으로써 대상체에서 발암을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 발암은 정상적인 세포가 암 세포가 되면서 일어나는 일련의 단계이다.
- [0110] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 폐암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 대상체에서 폐암 세포의 성장을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 폐암은, 예를 들어 소세포 폐암, 폐 선암종, 편평세포 폐 암종, 거대세포 폐 암종, 유암종, 선양 낭성 암종, 점액표피양 암종, 악성 혼합 종양 등을 포함한다. 이들 중에서, 본 발명의 폐암을 치료하기 위한 조성물이 바람직한 효과를 나타내는 예는 소세포 폐암, 폐 선암종, 편평세포 폐 암종, 거대세포 폐 암종 등을 포함하고, 특히 바람직한 것은 소세포 폐암이다.
- [0111] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 유방암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 대상체에서 유방암 세포의 성장을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0112] 일 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 대장암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 대상체에서 대장암 세포의 성장을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0113] 일 실시양태에서, 본 발명은, 특히 용모 영역(villous region) 및 브러시 보더(brush border)에서 및/또는 소장에서의 흡수 능력의 변경과 관련되는 위장 암을 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0114] 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 피부암에 유용하다. 본 실시양태에서, 본 발명의 방법은 일반적으로 이러한 치료를 필요로 하는 환자의 피부(예, 표피)에 조성물을 국소적으로 적용하는 단계를 포함하고, 여기서 이러한 조성물의 치료학적 유효량이 적용된다.
- [0115] 본원에서 사용되는 용어 "국소적 적용"은 본 발명의 조성물을 표피 조직의 표면 상에 적용하거나 확산시키는 것을 의미한다.
- [0116] 암 세포 성장을 억제하는 방법
- [0117] 본원에 기재된 조성물에 암 세포를 노출시키는 단계를 포함하는 암 세포 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 조성물은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴, 글리신, 트립토판, 리신, 류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 히스티딘 및 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0118] 소정의 실시양태들에서, 하나 이상의 유리 아미노산은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신 및 발린을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 소정의 실시양태들에서, 하나 이상의 유리 아미노산은 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 아스파라긴 및 글리신을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다.
- [0119] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된 하나 이상의 유리 아미노산을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양을 포함한다. 소정의 실시양태들에서, 본원에 제공된 조성물은 유리 아미노산 글루타메이트, 글루타민, 아스파르트산, 알라닌 및 이소류신을 포함하지 않거나, 무시할 만한 양을 포함한다.
- [0120] 일 실시양태에서, 상기 방법은 암 세포 성장 억제 및/또는 암 세포 사멸을 유도한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 본 발명에 따른 조성물을 배양물 중 암 세포에 도입하여 성장, 증식 및/또는 발생을 억제하는 단계를 포함

한다. 따라서 조성물은 다양한 종양 및 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0121] 조성물이 배양물 중 또는 원위치에서 적용될 때, 예를 들어, 세포 및 분자 수준에서 이 세포들에서 변화가 발생한다. 그 결과, 세포 활성이 변경될 수 있다.

[0122] 암 세포의 소스로서 기능할 수 있는 암의 예로는 고형 종양, 예컨대, 예를 들어, 청신경초종; 선암종; 부신암; 향문암; 혈관 육종(예, 림프관 육종, 림프관내피 육종, 혈관 육종); 충수암; 양성 단일클론 감마병증; 담도암(예, 담관 암종); 방광암; 유방암(예, 유방 선암종, 유방 유두 암종, 유방암, 유방 수질 암종); 뇌암(예, 수막종, 교모세포종, 뇌교종(예, 성상 세포종, 희소돌기아교세포종), 수모세포종); 기관지 암; 유암종; 자궁경부암(예, 자궁경부 선암); 용모막 암종; 척삭종; 두개인두종; 대장암(예, 결장암, 직장암, 대장 선암종); 결합조직 암; 상피 암종; 뇌실막세포종; 내피 육종(예, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁 내막암(예, 자궁암, 자궁 육종); 식도암(예, 식도 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안암(예, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암(예, 위 선암종); 위장 간질 종양(GIST); 생식 세포 암; 두경부암(예, 두정부 편평세포 암종, 구강암(예, 구강 편평세포 암종), 인후암(예, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유아세포 종양; 면역세포 아미로이드증; 신장암(예, 신모세포종, 일명 윌름스 종양, 신장 세포 암종); 간암(예, 간세포암(HCC), 악성 간종); 폐암(예, 기관지형성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐 선암종); 평활근육종(LMS); 비만세포종(예, 전신 비만세포종); 근육암; 골수 이형성 증후군(MDS); 중피종; 신경아세포종; 신경섬유종(예, 신경섬유종증(NF) 1형 또는 2형, 신경초종증); 신경내분비암(예, 위장관 체장 신경내분비 종양(GEP-NET), 유암종); 골육종(예, 골암); 난소암(예, 난포암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종); 유두 선암종; 췌장암(예, 췌장 선암종, 췌관내 유두상 점액종(IPMN), 섬세포 종양); 음경암(예, 음경과 음낭의 파제씨병); 송과체종; 원시 신경 외배엽 종양(PNT); 형질 세포 신생물; 부신 생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선암(예, 전립선 선암); 직장암; 횡문근 육종; 침샘 암; 피부암(예, 편평 세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저 세포 암종(BCC)); 소장암(예, 충수암); 연조직 육종(예, 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방 육종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 연골 육종, 섬유 육종, 점액 육종); 피지선 암종; 소장암; 땀샘 암종; 활액종; 고환암(예, 고환종, 고환 배아 암종); 갑상선암(예, 갑상선 유두 암종, 유두 갑상선 암종(PTC), 골수 갑상선암); 요도암; 질암; 외음부암(예, 외음부 파제씨병); 및 비암으로부터 유래한 것들을 포함한다.

[0123] 암 세포의 소스로서 기능할 수 있는 추가적인 암으로는 혈액암, 예컨대 조혈 암(예, 급성 전골수성 백혈병("APL"), 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL) 같은 백혈병(예, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)(예, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, B-세포 NHL, 예컨대 확산성 거대 세포 림프종(DLCL)(예, 확산성 거대 B-세포 림프종), 여포 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(예, 점막 연관 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포 림프종(즉, 발덴스트롬 거대글로불린혈증), 모세포 백혈병(HCL), 면역모세포 거대 세포, 전구체 B-림프모세포성 림프종 및 일차 중추 신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모세포성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예, 균상 식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병변 T-세포형 림프종, 피하 지방층염양 유사 T-세포 림프종 및 역형성 거대세포 림프종); 전술한 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합물; 및 다발성 골수종(MM), 중쇄 질환(예, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환); 및 골수 증식성 장애(MPD)(예, 진성적혈구 증가증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 원인불명 골수화생(AMM), 일명 골수섬유증(MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 과호산구 증가증(HES))을 포함한다.

[0124] 실시예

[0125] 하기 실시예들은 본원에 개시된 실시예들 중 일부를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 예시들은 개시된 실시예들을 예시하기 위해 의도된 것이며, 한정하려는 것이 아니다.

[0126] 실시예 1 - 방사선이 아놀타민-1(ANO1) 발현을 증가시킴

[0127] 도 1은 0, 0.5, 1, 3, 5, 7 및 9Gy의 방사선 노출 후 및 아미노산 경구 재수화 용액(AA-ORS)의 존재 및 부재 시에 0 및 5Gy의 방사선 노출 후 아놀타민-1(ANO1) 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다.

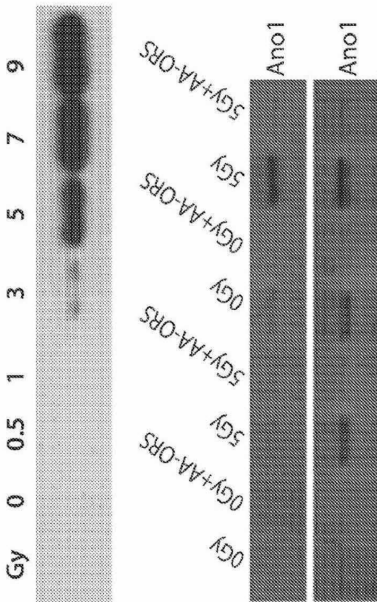
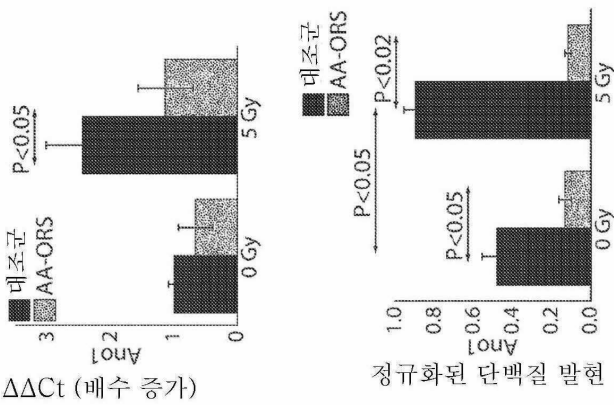
- [0128] 도 2는 식염수 또는 AA-ORS 용액의 존재 시에 0 또는 5Gy의 방사선에 노출 후 소장의 브러시 보더 막을 따르는 ANO1 발현에 대한 방사선의 효과를 도시한다.
- [0129] **실시예 2 - siRNA에 의한 ANO1 발현의 하향 조절이 정상 세포가 아닌 암 세포의 성장을 억제함**
- [0130] ANO1은 세포 형상과 체적을 조절할 수 있는 능력을 가지며, 세포 이동 및 전이에 기여한다는 것이 알려져 있다. 암세포에 대한 아녹타민 발현을 차단하는 효과를 조사하기 위해, siRNA를 사용하여 콜로니-형성 검정법을 수행한다.
- [0131] 도 3은 클론원성 분석에서 MCF10A 정상 유방 세포 및 MDAMB-231 유방암 세포에 대한 스크램블드 대조군 siRNA 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.
- [0132] 도 4는 클론원성 분석에서 MDAMB-32 유방암 세포에 대한 스크램블드 대조군 siRNA 및 ANO1 siRNA의 효과를 추가로 도시한다.
- [0133] 도 5는 클론원성 분석에서 Caco2 장암 세포에서 및 정상 장 세포(CRL-1831)에 대한 대조군 플라스미드 벡터 pSV caco-2 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.
- [0134] 도 6은 클론원성 분석에서 정상 폐 세포(WI-38) 및 암 폐 세포(HTC171)에 대한 대조군 플라스미드 벡터(pSV) 및 ANO1 siRNA의 효과를 도시한다.
- [0135] 클론원성 분석을 위한 프로토콜(세포주 및 배양 조건)은 다음과 같다. 다음과 같은 인간 세포주를 사용한다: HFL-1(인간 폐 섬유아세포-1), HDFn(인간 피부 섬유아세포);(ATCC; 미국 만나사스). HFL-1 세포들을 95% O₂ 및 5% CO₂로 가스가 공급된 가슴된 배양기에서 37℃에서 10% 우태혈청(FBS) 및 10mg/ml 페니실린/스트렙토마이신을 보충한 F-12K 배지(Ham's F-12 배지의 Kaighn's 변형한 것)에서 배양한다. HDFn 세포들을 5ng/ml FGFb, 7.5mM L-글루타민, 50mg/ml 아스코르브산, 1 mg/ml 히드로코르티손, 5mg/ml 인슐린 및 2% FBS(Sigma Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스)를 보충한 섬유아세포 기본 배지(ATCC)에서 배양한다.
- [0136] 배양물 내의 세포 농도를 조정하여 지수 성장을 가능하게 한다.
- [0137] **평판 밀도**
- [0138] 세포들을 500 세포/웰의 밀도로 6-웰, 평평한 바닥 배양 플레이트(Denville Scientific Inc.)에 도말하여 단일 콜로니를 형성하게 한다.
- [0139] **콜로니 평가**
- [0140] 14일 후, 배지를 제거하고 세포들을 PBS로 행군다. 콜로니를 고정시키고, 50/50 메탄올/물로 희석한 0.5% 크리스탈 바이올렛 중에서 30분 동안 염색한다. 접시를 물로 행구고 실온에서 건조되게 둔다.
- [0141] 양성 콜로니(>50 세포/콜로니)를 Image J 소프트웨어로 계수하고, 생존 분율(SF)을 다른 곳에서 기술한 바와 같이 계산한다. 결과는 3회 반복에 기초한다.(참조: Franken NA, Rodermond HM, Stap J, Haveman J, van Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. Nat Protoc. 2006;1:2315-2319. doi: 10.1038/nprot.2006.339.). 클론원성 분석 결과가 **도 5** 및 **도 10**에 도시되어 있다.
- [0142] **실시예 3 - 예시적인 아미노산들이 ANO1의 발현을 감소시킴**
- [0143] 20개의 모든 예시적인 아미노산을 브러시 보더 막의 세포들에서 ANO1 단백질 발현을 감소시키는 능력에 대해 평가한다.
- [0144] **도 7**은 대조군 단백질, 8개 아미노산(8AA)의 조합, 5개 아미노산의 조합(5AA), 5개 아미노산의 다른 조합(5AA-ANO1) 및 7개 아미노산의 조합(7AA-ANO1)으로 처리한 후, 브러시 보더 막의 세포들로부터 추출된 ANO1 단백질의 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다.
- [0145] **실시예 4 - ANO1 억제 및 암에서의 예시적인 아미노산의 효과**
- [0146] 5Gy의 방사선 노출(및 "RR", "5AA" 또는 "7AA-ANO1"로 처리된) 후 아녹타민-1(ANO1) 단백질 수준을 시험하기 위해 연구를 수행하였다. 5AA로 처리하여 장 상피 세포로부터 분리된 브러시 보더 막 상에서 ANO1 발현을 억제하였다(**도 11a**). 세포 막 상에서 ANO1 발현을 특이적으로 억제하는 아미노산, 7AA-ANO1로 처리하여, 브러시 보더 막에서 단백질 수준을 추가로 감소시켰다(**도 11a**). 챔버 플릭스 연구를 이용함에 의하여, ANO1의 특이적 억제제(CaCCinh)가 순 염소 플릭스를 감소시켰으며 막 상에서 ANO1 발현을 감소시킨 7개의 아미노산(ANO7AA)이 순

염소 플렉스를 비슷하게 감소시켰음을 보여준다(도 11b 및 11c 참조). 염소에 대한 동위원소인 ³⁶Cl을 사용하여 플렉스를 연구하였다.

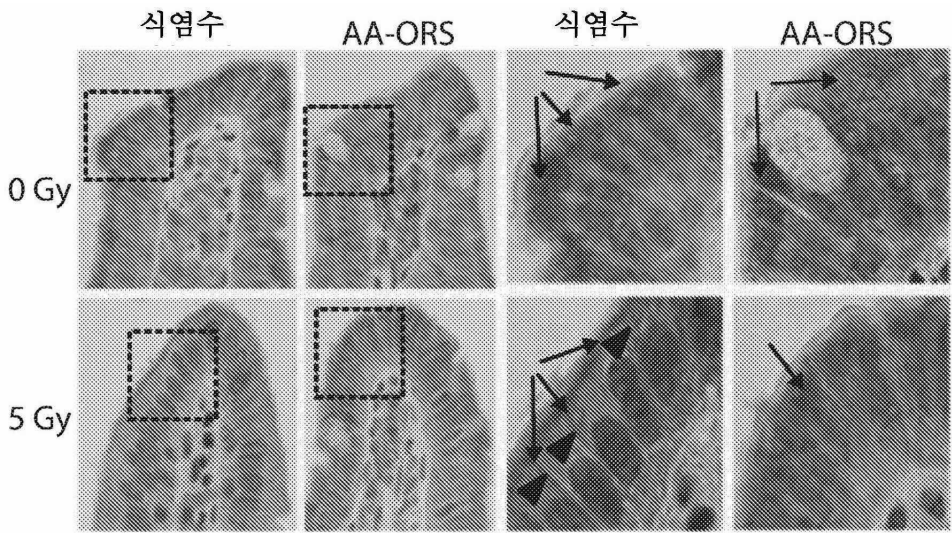
- [0147] 또한, 결장암 세포(HT-29)에서 세포주기 중 특정 단계인 G1, S와 G2/M에서 세포들의 구속에 대해, 특정 아미노산 조성물(일반 링거 용액("RR"), 5AA 및 7AA)의 처리의 효과를 연구를 통해 조사하였다. 결장암 세포(HT-29)에서 4시간 동안 일반 링거 용액("RR"), 5AA 및 7AA의 존재 시에 배양된 세포들을 사용하여 유세포 분석(FACS)을 수행하였다. 7AA는 G2/M 단계의 세포들을 억제하므로 G1 단계에서 더 많은 세포 수가 구속된다(도 13a 내지 도 13d).
- [0148] CDT1, MCM2, p-ERK, 카스파제 3, 사이클린 DI 및 p53의 결합에 대해, 대조군, 5AA 및 7AA의 4시간 처리의 효과를 HT-29 결장암 세포에서 조사하였다(도 14). 복제원점 인식 복합체(ORC)는 세포 주기(1,2) 전체에 걸쳐 염색질에 결합된 것으로 생각된다. 사전복제 복합체(Pre-RC)는 복제원점에 대한 CDT1과 cdc6의 결합으로 시작하여 후기 유사분열/조기 G1 단계에서 형성되며, 이중핵사머 MCM2-7 복합체의 결합을 가능하게 한다. MCM 복합체는 복제 나선효소인 것으로 여겨지며, pre-RC의 형성은 염색질 라이센싱(chromatin licensing)으로 지칭된다. 도 14 참조.
- [0149] 4시간 처리 하에 대조군 및 7AA-ANO1로의 HT-29 결장암 세포 치료 효과를 다음과 같이 분석하였다. 조합(7AA-ANO1)으로 사용될 때 세포들의 브러시 보더 막에서 ANO1 단백질 수준을 감소시키는 상위 7개 아미노산이 대조군에 비해 콜로니 형성 횟수를 감소시키는 것으로 나타났다. 세포들을 4시간 동안 7AA의 존재 시에 인큐베이션한 다음 일반 배양 배지의 존재 시에 씻어내고 추가 성장시켰다. 이 연구들에 의하면 7AA가 종양 세포를 억제할 수 있고 신호전달 기구를 통해 작동할 수 있음을 보여준다(도 15a 및 도 15b 참조). 일반 링거 용액(RR) 및 7AA에 의해 도 15a에 대해 상기에서 설명한 처리 시 감소된 수의 콜로니가 있었다(도 15b).
- [0150] 당 기술분야의 숙련자라면 본 발명의 바람직한 실시예에 대해 많은 변경과 변형이 이루어질 수 있으며 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고 이러한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 사상 및 범위 내에 속하는 이와 같은 모든 동등한 변형을 커버하려는 것이다.
- [0151] 본 문헌에 인용되거나 기술된 각각의 특허, 특허 출원 및 공개문헌의 개시내용이 그 전문이 본원에 참고로 인용된다.

도면

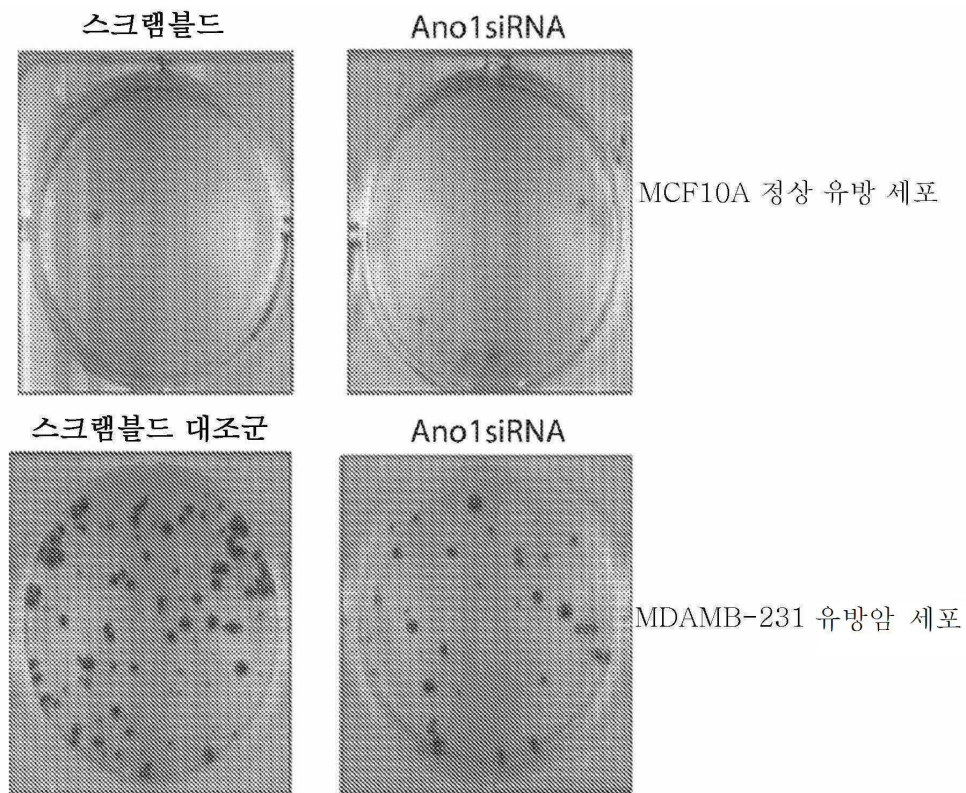
도면1



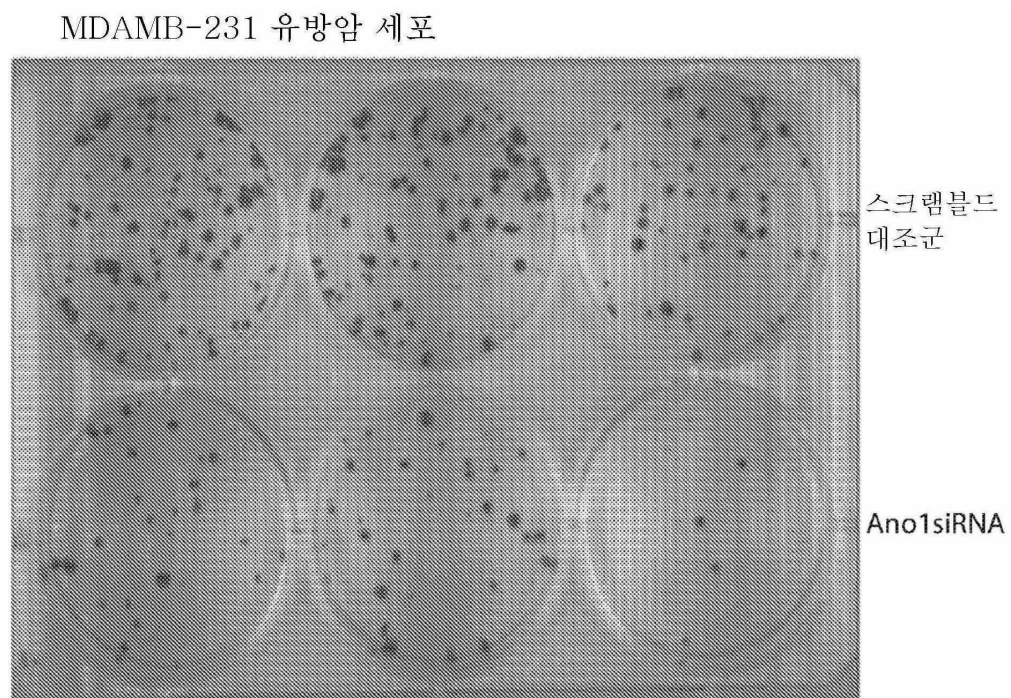
도면2



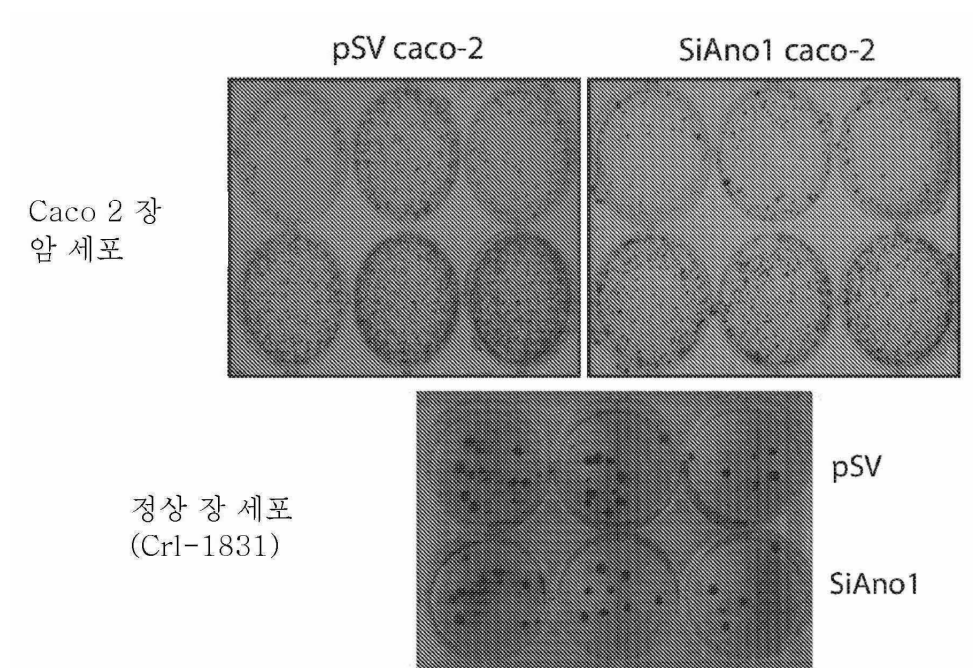
도면3



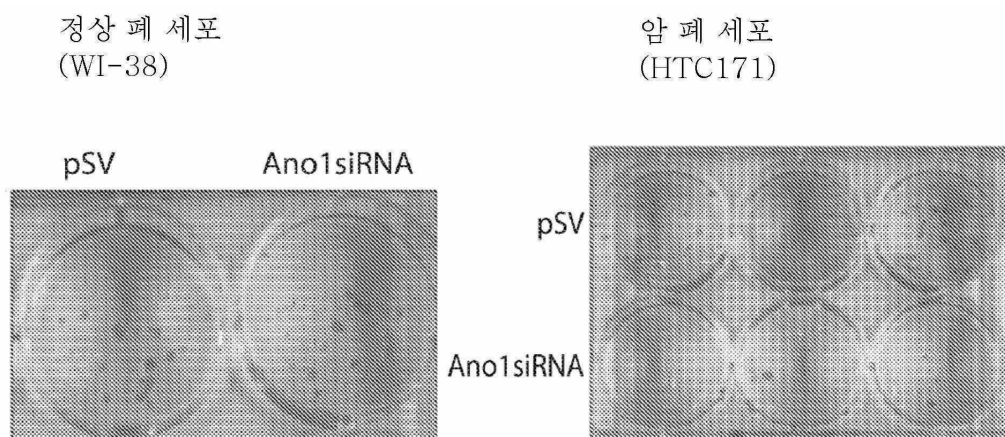
도면4



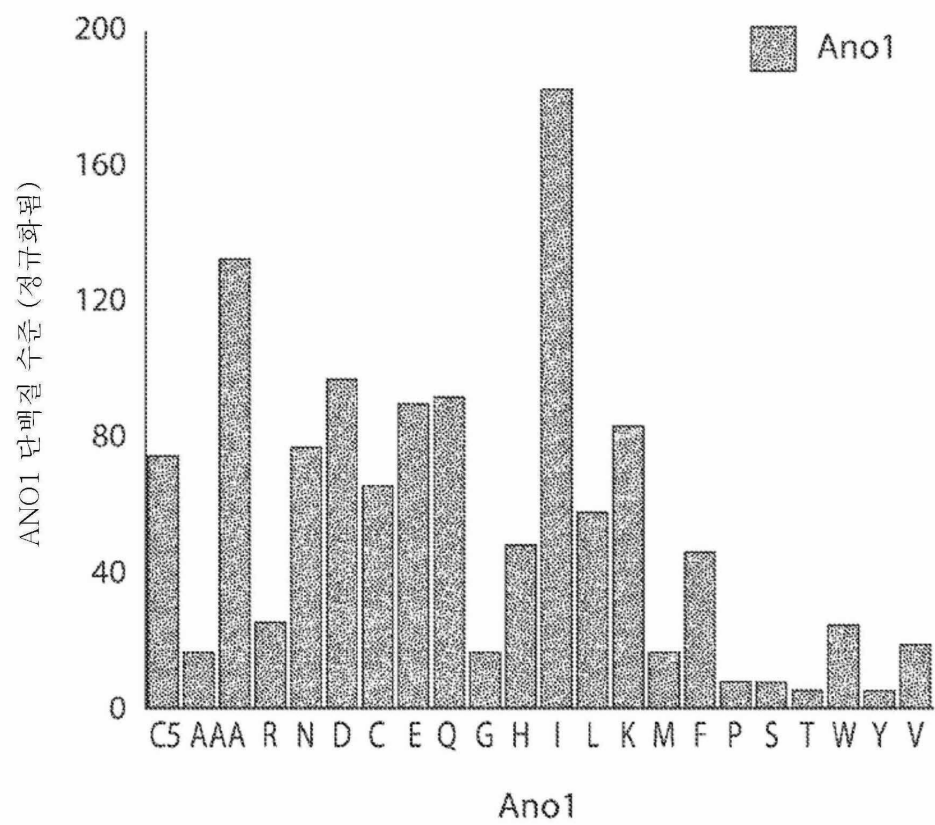
도면5



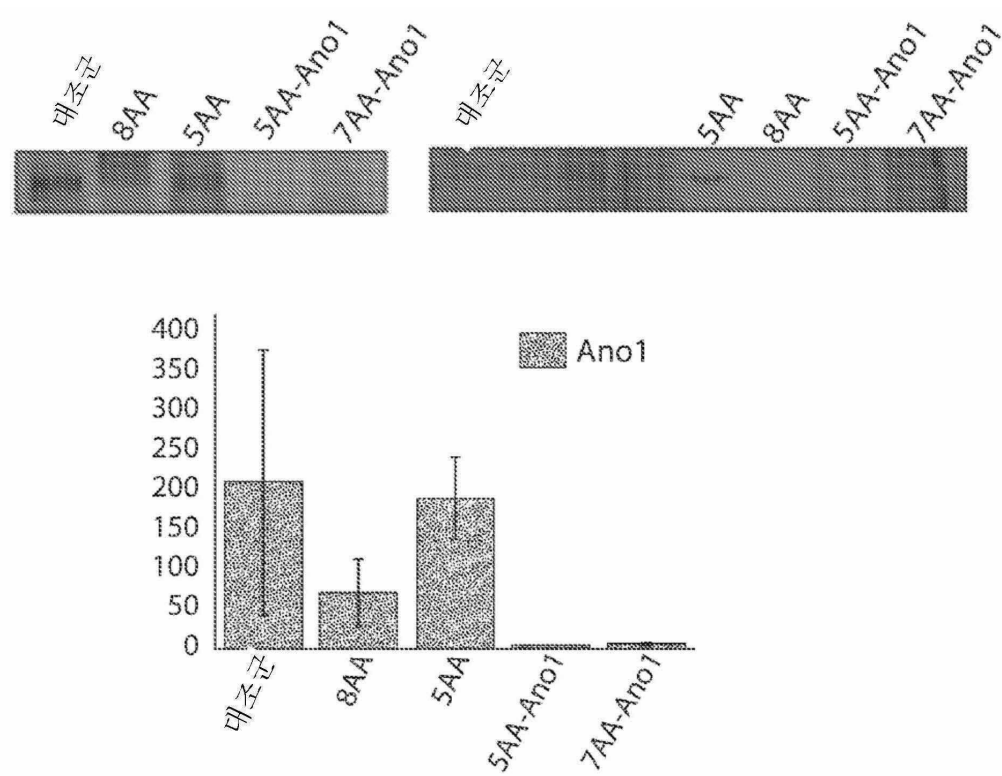
도면6



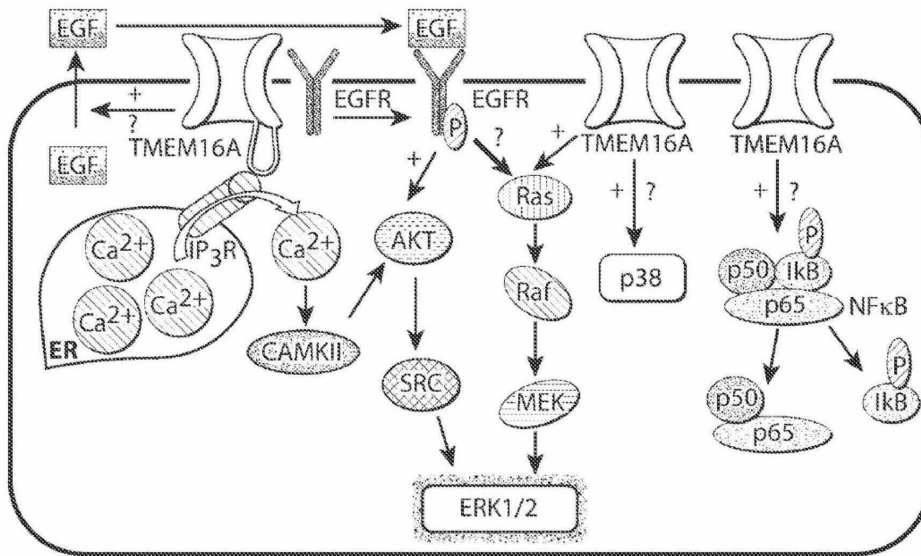
도면7



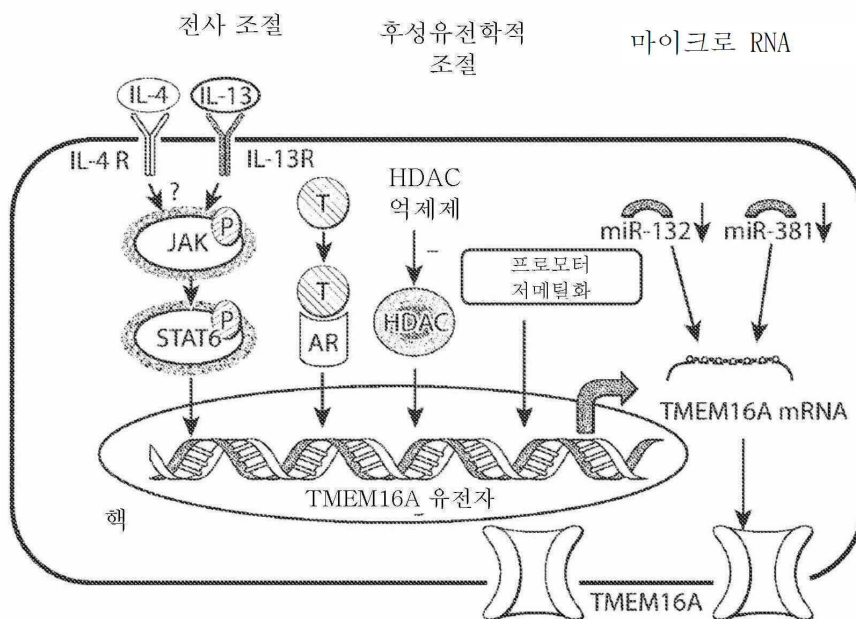
도면8



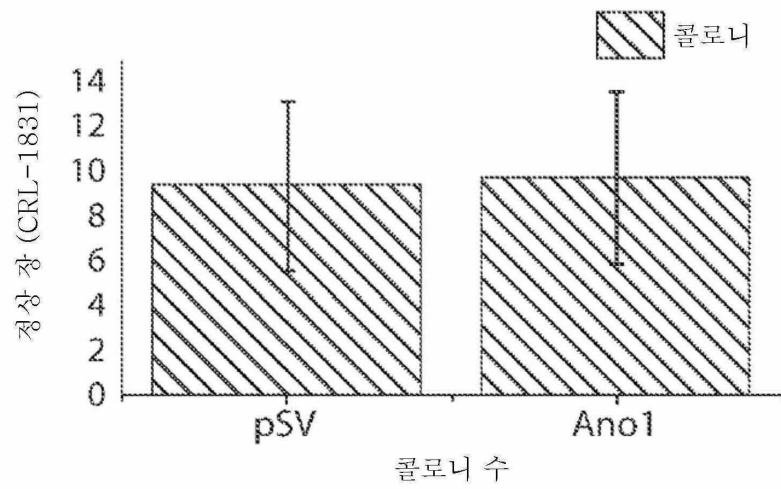
도면9a



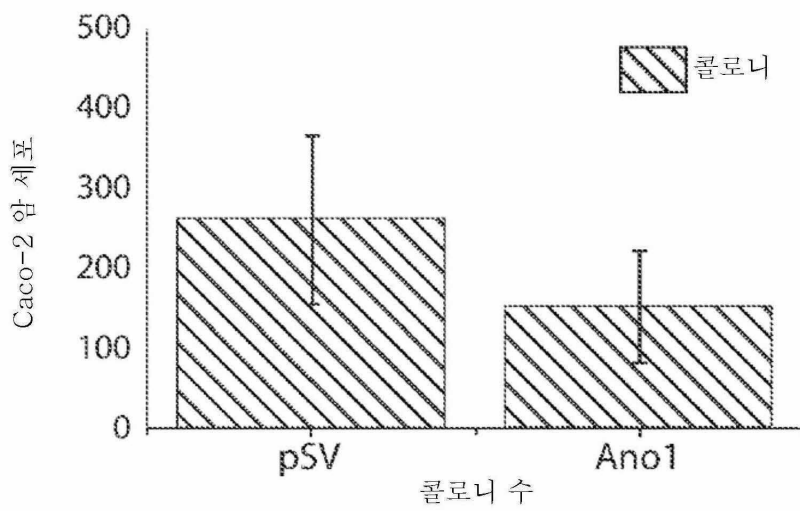
도면9b



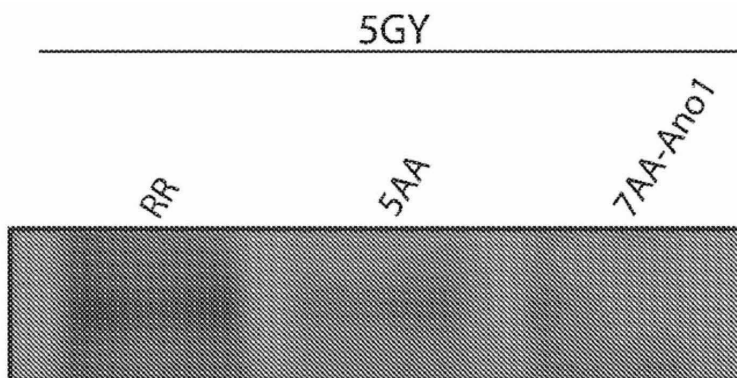
도면10a



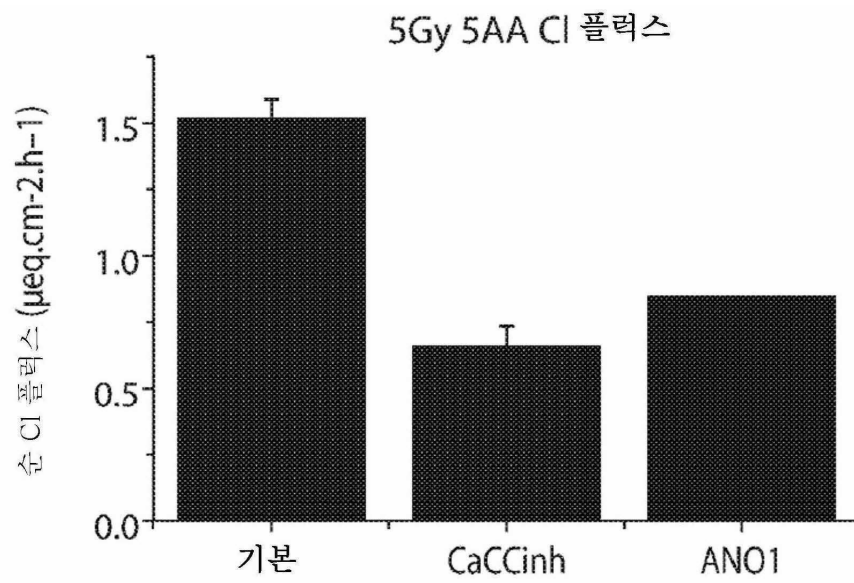
도면10b



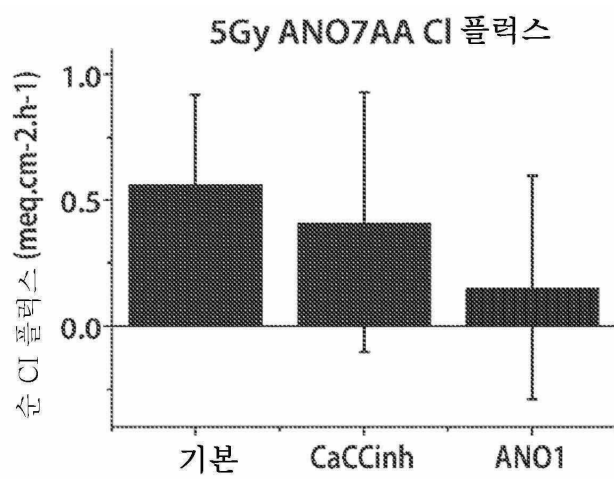
도면11a



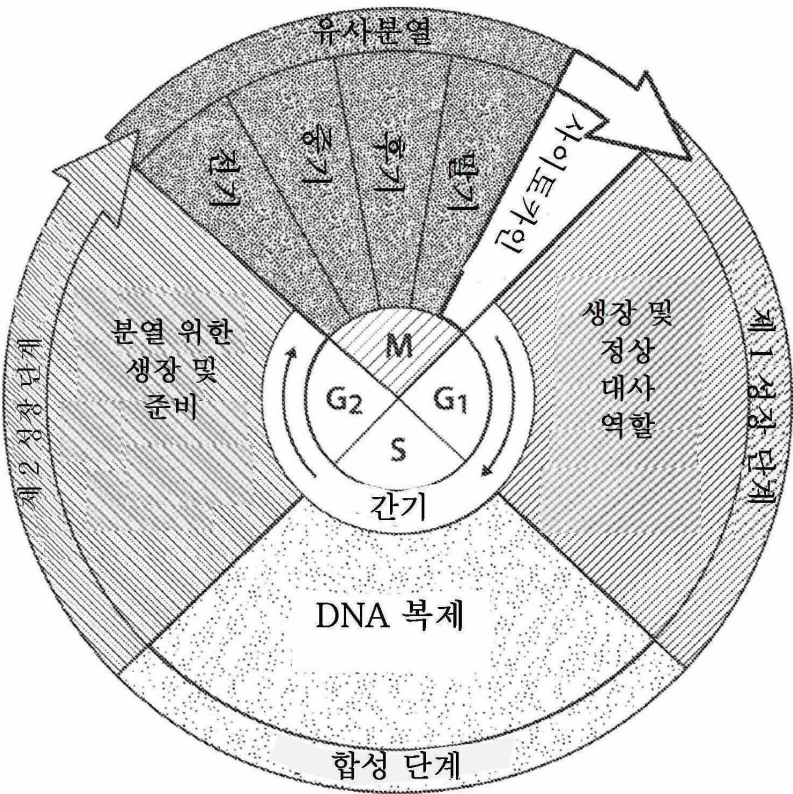
도면11b



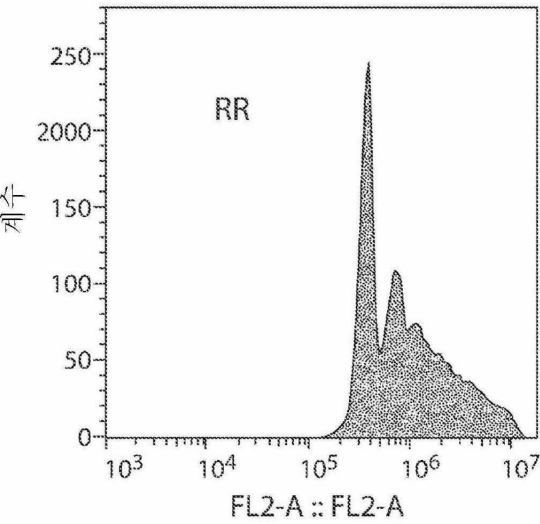
도면11c



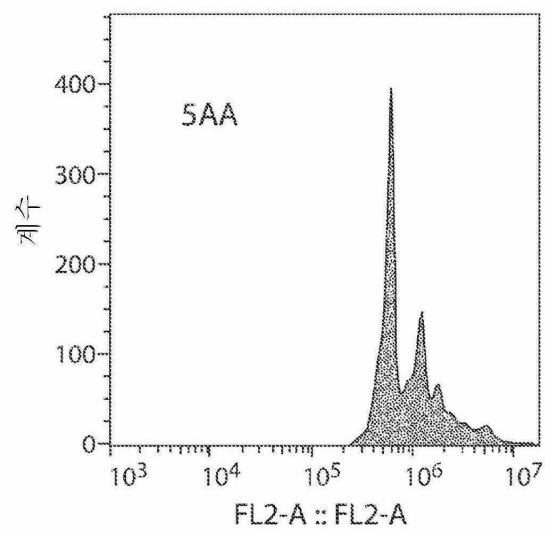
도면12



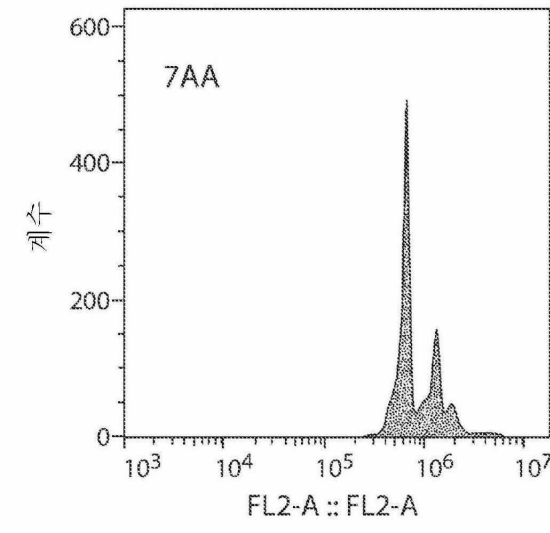
도면13a



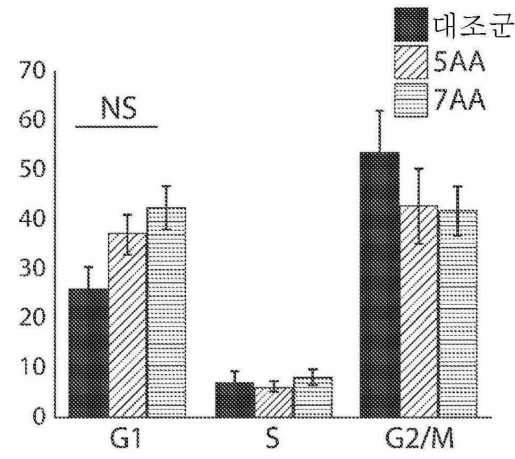
도면13b



도면13c

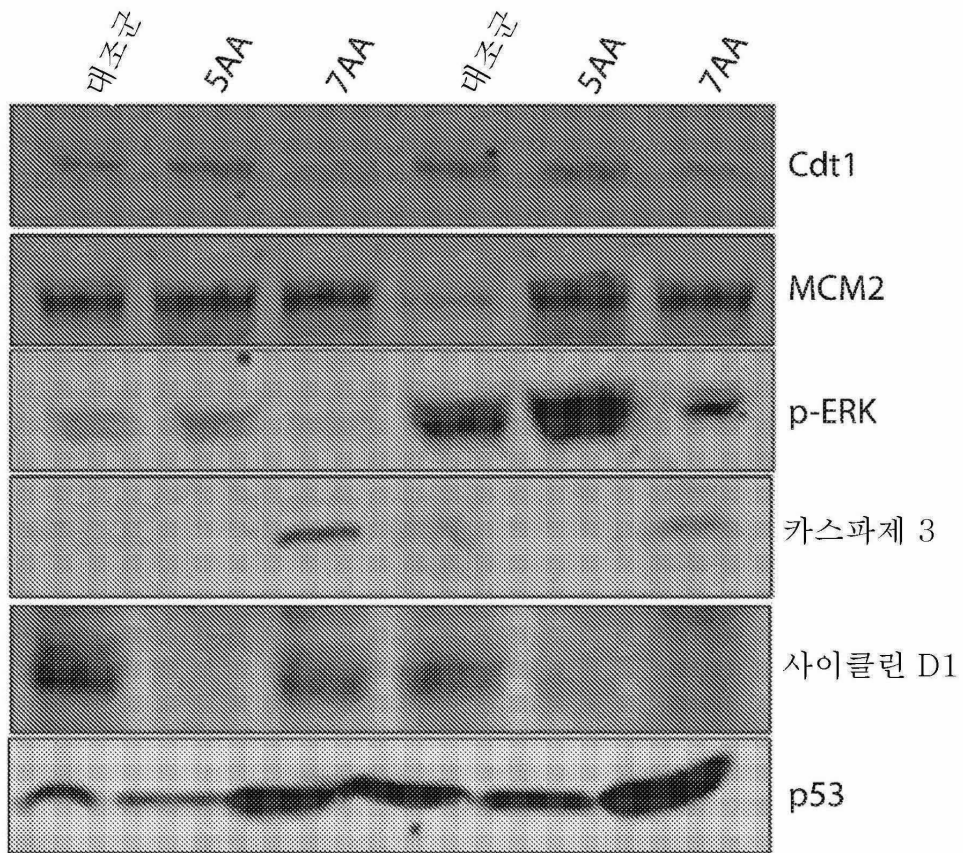


도면13d



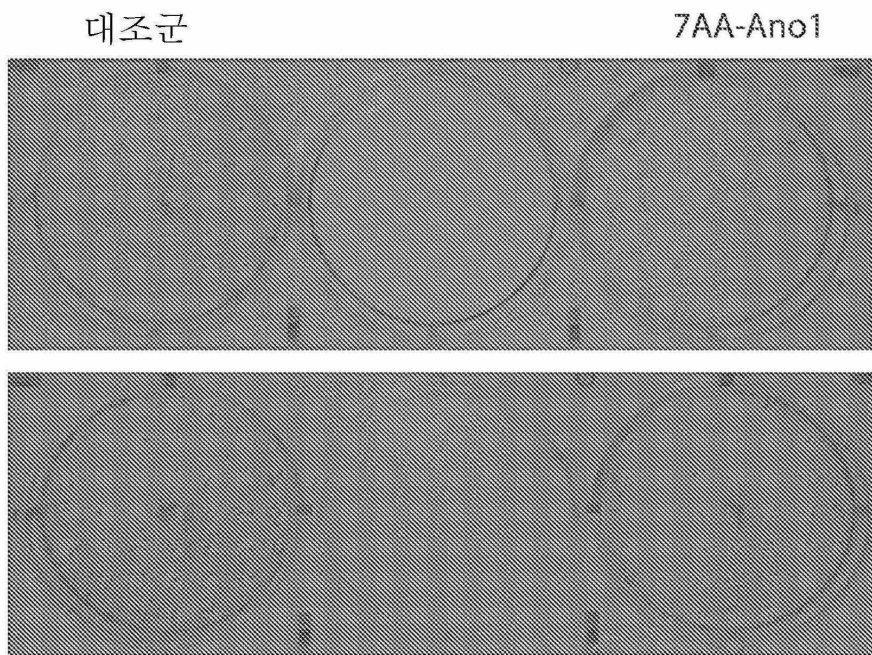
도면14

HT-29 세포 4 시간 처리



도면15a

HT-29 세포 4 시간 처리



도면15b

